

明細書

アミノアルコール誘導体、それを含有する医薬組成物およびそれらの用途

5 〔技術分野〕

本発明は、 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有する新規なアミノアルコール誘導体、それを含有する医薬組成物およびそれらの用途に関する。

〔背景技術〕

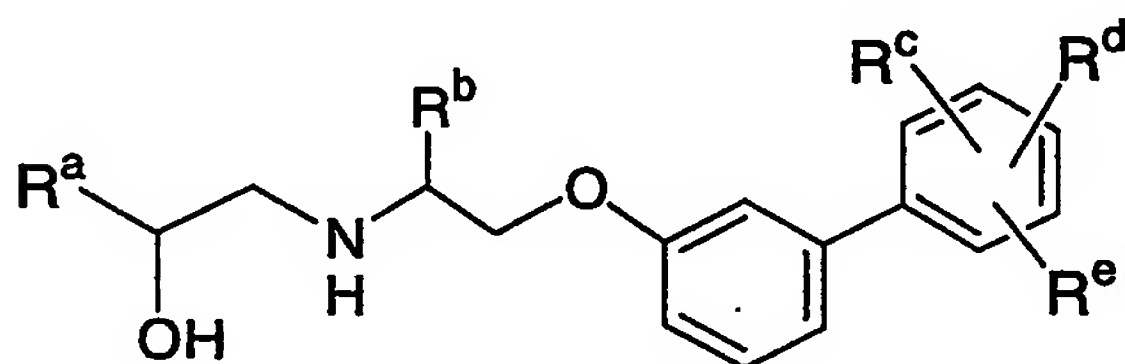
10 交感神経の β -アドレナリン受容体には、 β_1 、 β_2 および β_3 として分類される3種類のサブタイプが存在し、それらは特定の生体内組織に分布し、それぞれが特有の機能を有することが知られている。

15 β_1 -アドレナリン受容体は、主に心臓に存在し、当該受容体を介する刺激は心拍数の増加、心収縮力の増強を引き起こす。 β_2 -アドレナリン受容体は、主に血管、気管支および子宮の平滑筋に存在し、当該受容体を介する刺激は、それ
20 ぞれ血管および気管支の拡張、ならびに子宮収縮の抑制をもたらす。これまでに多くの β_1 -アドレナリン受容体刺激薬および β_2 -アドレナリン受容体刺激薬が開発されており、強心剤、気管支拡張剤および切迫流・早産防止剤として医療に供されている。

25 一方、 β_3 -アドレナリン受容体は、脂肪細胞、脳、胆嚢、前立腺、膀胱、腸管などに存在することが知られており（例えば、非特許文献1、非特許文献2、非特許文献3、非特許文献4参照）、当該受容体を介する刺激により、脂肪の分解作用、熱産生の促進作用、血糖降下作用；抗高脂血症作用（トリグリセライド低下作用、コレステロール低下作用、HDL-コレステロール上昇作用など）；抗うつ作用；膀胱の弛緩作用；腸管運動の抑制などが引き起こされることが報告されている（例えば、非特許文献2、非特許文献5、非特許文献6、非特許文献7参照）。従って、 β_3 -アドレナリン受容体作動薬は、肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、胆道運動亢進に由来する疾患、排尿障害、または消化管機能亢進に由来する疾患などの治療または予防剤として有用であると考えられている。

現在、抗肥満・糖尿病薬を中心に、 β_3 -アドレナリン受容体作動薬の研究開発が盛んに行われているが、それらの多くは、心拍数の増加、筋肉振戦、低カリウム血症などの β_1 受容体および/または β_2 受容体の刺激に由来する作用を有しており、副作用の点で問題があった。また、最近、 β_3 受容体には種差が存在することが確認され、従来、ラットなどのげっ歯類において β_3 受容体刺激作用が確認された化合物であっても、ヒトにおいては弱い刺激作用しか認められないことが報告されている（例えば、非特許文献8参照）。このような観点から、ヒト β_3 -アドレナリン受容体に対して強力な刺激作用を有し、 β_1 受容体および β_2 受容体の刺激に由来する副作用の少ない新規な β_3 -アドレナリン受容体作動薬の開発が望まれている。

Donaldson K.H. らは、下記一般式：



〔式中、 R^a は、必要に応じて、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、 $-N(R^f)R^f$ および $-NH-SO_2-R^f$ (R^f は水素または C_{1-4} アルキルである) からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されてもよいフェニル基を表し； R^b は水素または C_{1-6} アルキルを表し； R^c はシアノ、テトラゾール-5-イルまたは $-CO_2R^g$ (R^g は水素または C_{1-6} アルキルである) を表し； R^d および R^e は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、シアノ、テトラゾール-5-イル、ハロゲン、トリフルオロメチルまたは C_{1-6} アルコキシを表す〕で表される化合物が開示されているが（例えば、特許文献1参照）、 β_3 -アドレナリン受容体に対する刺激作用、選択性ともに十分ではない。

非特許文献

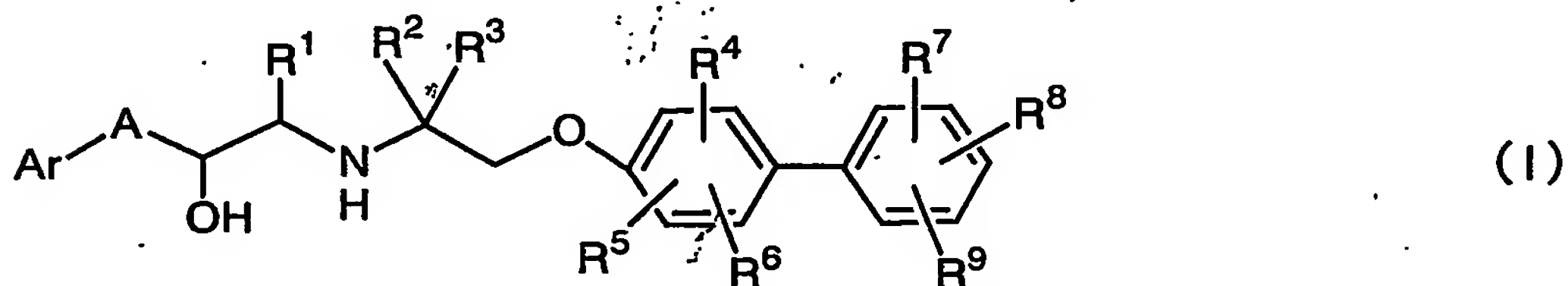
1. Berkowitz DE. ら, 「Eur. J. Pharmacol.」, 1995年, 289巻, p. 223-228
2. Howe R., 「Drugs of the Future」, 1993年, 18巻, 6号, p. 529-549
3. Ponti FD. ら, 「Pharmacology」, 1995年, 51巻, p. 288-297

4. Rodriguez M.ら, 「Brain Res. Mol. Brain Res.」, 1995年, 29巻, 2号, p.369-375
 5. Simiand J.ら, 「Eur. J. Pharm.」, 1992年, 219巻, p.193-201
 6. Igawa Y.ら, 「日本泌尿器科学会雑誌」, 1997年, 88巻, 2号, p.183
 - 5 7. Igawa Y.ら, 「Neurourol. Urodyn.」, 1997年, 16巻, 5号, p.363-365
 8. Furutani Y., 「内分泌・糖尿病科」, 2001年, 12巻, 4号, p.416-422
- 特許文献
1. 国際公開第99／65877号パンフレット

10 〔発明の開示〕

本発明者らは、ヒト β_3 -アドレナリン受容体に対して強力な刺激作用を示し、好ましくは β_1 -および/または β_2 -アドレナリン受容体刺激作用の軽減された、新規な化合物について鋭意研究を重ねた結果、一般式 (I) で表されるアミノアルコール誘導体が、驚くべきことに β_1 -および/または β_2 -アドレナリン受容体に比べて強力なヒト β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、一般式（I）：



〔式中、

R¹は、水素原子または低級アルキル基であり：

20 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または低級アルキル基であり

R⁴、R⁵およびR⁶は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり；

R⁷は、水素原子または低級アルキル基であり；

25 R⁸は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、アリールオキシ基、アラ

ルキルオキシ基、ヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、水酸基、ジ（低級アルキル）アミノ基、環状アミノ基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アシル基、低級アルキルスルファニル基、低級アルキルスルホニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基またはアラキルオキシカルボニル基
 5 を表すか、あるいは R^7 と R^8 が一緒になって $-OCH_2O-$ 、または $-CH=CH-CH=CH-$ を形成し；

R^9 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、 $-COR^{10}$ 、 $-A^1-COR^{10}$
 10 10 、または $-O-A^2-COR^{10}$ であり；

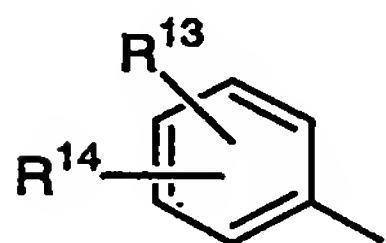
R^{10} は、水酸基、低級アルコキシ基、または $-NR^{11}R^{12}$ を表し；

R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を表すか、あるいは R^{11} および R^{12} が、それらが結合している窒素原子と一緒に
 15 環状アミンを形成し；

A^1 は、低級アルキレン基、または低級アルケニレン基を表し；

A^2 は、低級アルキレン基を表し；

Ar は、式：



で表される基、またはヘテロアリール基を表し；

20 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、低級アルキルスルホニルアミノ基または低級アシルアミノ基を表すか、あるいは R^{13} および R^{14} が隣接する場合、それらが一緒になって $-NH-C(O)-NH-$ で表される基を形成し、但し、 R^{13} および R^{14} の一方が水素原子である場合、他方は水酸基で
 25 なく；

A は、結合、 $-OCH_2-$ または $-SCH_2-$ である]

で表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいはそれらの薬理学的に許容さ

れる塩に関する。

また別の局面において、本発明は、前記一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

さらに別の局面において、本発明は、前記一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排尿障害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の治療または予防剤に関する。

さらに別の局面において、本発明は、前記一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と、 β_3 -アドレナリン受容体作動薬以外の抗肥満薬、抗糖尿病剤、抗高脂血症用剤および排尿障害治療薬から選択される少なくとも1種とを組み合わせるなる医薬に関する。

さらに別の局面において、本発明は、肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排尿障害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の治療または予防剤を製造するための前記一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用に関する。

さらに別の局面において、本発明は、肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排尿障害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の治療または予防方法に関し、該方法は、前記一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を包含する。

本発明において、下記の用語は、特に断らない限り、以下の意味を有する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、好適には、フッ素原子または塩素原子である。

「低級アルキル基」とは、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基などが挙げられる。 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} に

おける低級アルキル基は、好適には炭素数 1～4 のアルキル基であり、さらに好適にはメチル基である。R⁷、R⁸およびR⁹における低級アルキル基は、好適には炭素数 1～4 のアルキル基であり、さらに好適にはメチル基、エチル基、プロピル基またはイソプロピル基である。

- 5 「ハロ低級アルキル基」とは、同種または異種の 1～3 個のハロゲン原子で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基などが挙げられる。

- 10 「ヒドロキシ低級アルキル基」とは、水酸基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基などが挙げられ、好適にはヒドロキシメチル基である。

- 15 「低級アルコキシ基」とは、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。R⁴、R⁵、R⁶、R⁸およびR⁹における低級アルコキシ基は、好適にはC₁₋₄低級アルコキシ基であり、さらに好適にはメトキシ基またはエトキシ基である。R¹⁰における低級アルコキシ基は、好適にはC₁₋₄低級アルコキシ基であり、さらに好適にはエトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基またはブトキシ基である。

- 20 「シクロアルキル基」とは、炭素数 3～7 の飽和環状炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられ、好適にはシクロペンチル基またはシクロヘキシル基である。

- 25 「ヘテロシクロアルキル基」とは、環内に酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含有する、3～7 員の飽和複素環基を意味し、例えば、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられる。

「ジ（低級アルキル）アミノ基」とは、低級アルキル基で二置換されたアミノ基を意味し、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基などが挙げられる。

「環状アミンまたは環状アミノ基」とは、環内に酸素原子を含んでもよい5～7員の飽和環状アミノ基を意味し、例えば、ピロリジル基、ピペリジル基、モルホリニル基などが挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基」とは、ジ（低級アルキル）アミノ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、ジメチルアミノメチル基などが挙げられる。

「アリール基」とは、非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、カルボキシ基および低級アルコキシカルボニル基から独立して選択される1～3個の基で置換される、炭素数6～14の芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、4-メチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基などが挙げられ、好ましくはフェニル基である。

「アリールオキシ基」とは、（アリール）-O-で表される基を意味し、例えば、フェノキシ基、2-フルオロフェノキシ基、3-フルオロフェノキシ基、4-フルオロフェノキシ基、2-クロロフェノキシ基、4-クロロフェノキシ基、3, 5-ジクロロフェノキシ基、4-メチルフェノキシ基、4-トリフルオロメチルフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、2-ヒドロキシフェノキシ基、4-カルボキシフェノキシ基、4-メトキシカルボニルフェノキシ基、ナフチルオキシ基、アントリルオキシ基、フェナントリルオキシ基などが挙げられ、好ましくはフェノキシ基である。

「アラルキルオキシ基」とは、アリール基で置換された低級アルコキシ基を意味し、例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、2-フルオロベンジルオキシ基、3-フルオロベンジルオキシ基、4-フルオロベンジルオキシ基、2-クロロベンジルオキシ基、3, 5-ジクロロベンジルオキシ基、4-メチルベンジルオキシ基、4-トリフルオロメチルベン

ジルオキシ基、2-メトキシベンジルオキシ基、2-ヒドロキシベンジルオキシ基、4-カルボキシベンジルオキシ基、4-メトキシカルボニルベンジルオキシ基などが挙げられ、好ましくはベンジルオキシ基である。

「ヘテロアリール基」とは、1～5個の炭素原子ならびにO、NおよびS原子
5 からなる群から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～6員の単環式芳香族複素環、あるいは1～9個の炭素原子ならびにO、NおよびS原子からなる群から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する8～14員の二または三環式芳香族複素環を意味し、但し、これらの環は、隣接する酸素原子および／または硫黄原子を含まない。単環式芳香族複素環としては、例えば、
10 ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジルおよびピリダジニルなどが挙げられる。二または三環式芳香族複素環としては、例えば、インドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾ
15 チエニル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ベンズイミダゾリル、カルバゾリルなどが挙げられる。これらの複素環の全ての位置異性体が考えられる（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルなど）。Arにおける好ましいヘテロアリール基は、ピリジル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリルまたはカルバゾリルであり、さらに好ましくはピリ
20 ジルである。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、（低級アルコキシ）-CO-で表される基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソ
25 ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基などが挙げられ、好適にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、またはブトキシカルボニル基である。

「アラルキルオキシカルボニル基」とは、（アラルキルオキシ）-CO-で表

される基を意味し、例えば、ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。

「カルボキシ低級アルキル基」とは、カルボキシ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、4-カルボキシブチル基などが挙げられ、好適にはカルボキシメチル基である。

「低級アルコキシカルボニル低級アルキル基」とは、低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、1-(エトキシカルボニル)エチル基、3-(エトキシカルボニル)プロピル基、4-(エトキシカルボニル)ブチル基などが挙げられ、好適にはメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、またはブトキシカルボニルメチル基である。

「アルキレン基」とは、直鎖または分岐鎖状の炭素数1~4の2価の飽和炭化水素鎖を意味し、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ などの基が挙げられる。

「低級アルケニレン基」とは、少なくとも1個の二重結合を有する直鎖または分岐鎖状の炭素数2~4の2価の不飽和炭化水素鎖を意味し、例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ などの基が挙げられる。

「低級アルキルスルファニル基」とは、(低級アルキル)-S-で表される基を意味し、例えば、メタンスルファニル基、エタンスルファニル基、プロパンスルファニル基、ブタンスルファニル基、ペントンスルファニル基、ヘキサンスルファニル基などが挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」とは、(低級アルキル)-SO₂-で表される基を意味し、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスル

ホニル基、ブタンスルホニル基、ペンタンスルホニル基、ヘキサンスルホニル基などが挙げられ、好適にはメタンスルホニル基である。

「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、(低級アルキル) - SO₂NH- で表される基を意味し、例えば、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、プロパンスルホニルアミノ基、イソプロパンスルホニルアミノ基、ブ
5 タンスルホニルアミノ基、ペンタンスルホニルアミノ基、ヘキサンスルホニルアミノ基などが挙げられ、好適にはメタンスルホニルアミノ基である。

「低級アシル基」とは、H-C(O)-または(低級アルキル)-C(O)- で表される基を意味し、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブ
10 チリル基、イソブチリル基、ピバロイル基などが挙げられ、好適にはアセチル基である。

「低級アシルアミノ」とは、H-C(O)NH-または(低級アルキル)-C(O)NH- で表される基を意味し、例えば、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基などが挙げられ、好適にはホル
15 ミルアミノ基である。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物において1つまたはそれ以上の不斉炭素原子が存在する場合、本発明は各々の不斉炭素原子がR配置の化合物、S配置の化合物、およびそれらの任意の組み合わせの化合物のいずれも包含する。またそれらのラセミ化合物、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオ
20 マー混合物が本発明の範囲に含まれる。また本発明の前記一般式(I)で表される化合物において1つまたはそれ以上の幾何学異性が存在する場合、本発明はそのcis異性体、trans異性体、それらの混合物のいずれも包含する。さらに本発明の前記一般式(I)で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

25 本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、塩の形態で存在することができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ペンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グ

ルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基との塩、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

本発明において「プロドラッグ」とは、生体内において前記一般式 (I) に変換される化合物を意味し、このようなプロドラッグはまた本発明の範囲内である。プロドラッグの様々な形態が当該分野において周知である。

例えば、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物がカルボキシ基を有する場合、プロドラッグとして、当該カルボキシ基の水素原子と、以下のような基：低級アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基など）；低級アシルオキシメチル基（例えば、ピバロイルオキシメチル基など）；1-（低級アシルオキシ）エチル基（例えば、1-（ピバロイルオキシ）エチル基など）；低級アルコキシカルボニルオキシメチル基（例えば、tert-ブトキシカルボニルオキシメチル基など）；1-（低級アルコキシカルボニルオキシ）エチル基（例えば、1-（tert-ブトキシカルボニルオキシ）エチル基など）；または3-フタリジル基との置換により形成されるエステルが挙げられる。

また本発明の前記一般式 (I) で表される化合物が水酸基を有する場合、プロドラッグとして、当該水酸基の水素原子と、以下のような基：低級アシル基（例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基など）；低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など）；スクシノイル基；低級アシルオキシメチル基（例えば、ピバロイルオキシメチル基など）；1-（低級アシルオキシ）エチル基（例えば、1-（ピバロイルオキシ）エチル基など）；または低級アルコキシカルボニルオキシメチル基（例えば、tert-ブトキシカルボニルオキシメチル基など）との置換により形成される化合物が挙げられる。

また本発明の前記一般式 (I) で表される化合物が、-NHまたは-NH₂のようなアミノ基を有する場合、プロドラッグとして、当該アミノ基の水素原子と、以下のような基：低級アシル基（例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリ

ル基、イソブチリル基、ピバロイル基など) ; 低級アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など) ; または低級アシルオキシメトキシカルボニル基 (例えば、ピバロイルオキシメトキシカルボニル基など) との置換により形成される化合物が挙げられる。

これらのプロドラッグ化合物は、自体公知の方法、例えば、T.W.GreeneおよびP.G.H.Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」 第3版、およびそこに記載された参考文献に従って、一般式 (I) で表される化合物から製造することができる。

10

上記一般式 (I) で表される化合物のひとつの実施態様において、

R^1 は、好ましくは水素原子またはメチル基であり、

R^2 および R^3 は、好ましくは少なくとも一方が水素原子であり、さらに好ましくは R^2 および R^3 が水素原子であり ;

15

R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、好ましくは水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基であり、さらに好ましくは水素原子または低級アルキル基であり ;

R^7 は、好ましくは水素原子または C_{1-4} 低級アルキル基であり ;

20

R^8 は、好ましくは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、ジ (低級アルキル) アミノ基、低級アシル基、低級アルキルスルファニル基、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基であり、さらに好ましくは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ジ (低級アルキル) アミノ基、カルボキシ基または低級アルコキシカルボニル基であり、なおさらに好ましくは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはジ (低級アルキル) アミノ基であり ;

25

R^9 は、好ましくは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、 $-COR^{10}$ 、 $-A^1-COR^{10}$ 、または $-O-A^2-COR^{10}$ であり、さらに好ましくは $-CO$

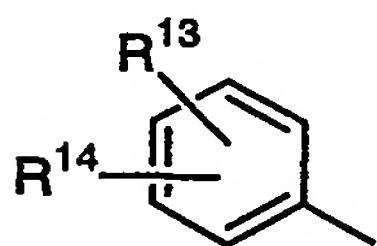
R^{10} または $-O-A^2-COR^{10}$ であり、なおさらに好ましくは $-COR^{10}$ または $-OCH_2COR^{10}$ であり、

ここで、 R^{10} は、好ましくは水酸基または低級アルコキシ基であり、

A^1 は、好ましくは $-CH_2CH_2-$ または $-CH=CH-$ であり、さらに好ましくは $-CH_2CH_2-$ であり、

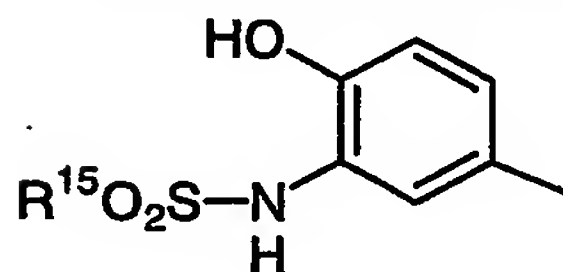
A^2 は、好ましくは $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または $-C(CH_3)_2-$ であり、さらに好ましくは $-CH_2-$ であり；

Ar は、好ましくは式：



で表される基、ピリジル基、ピラゾリル基、インドリル基、ベンゾトリアゾリル基またはカルバゾリル基であり、

さらに好ましくは式：



で表される基、またはピリジル基であり、

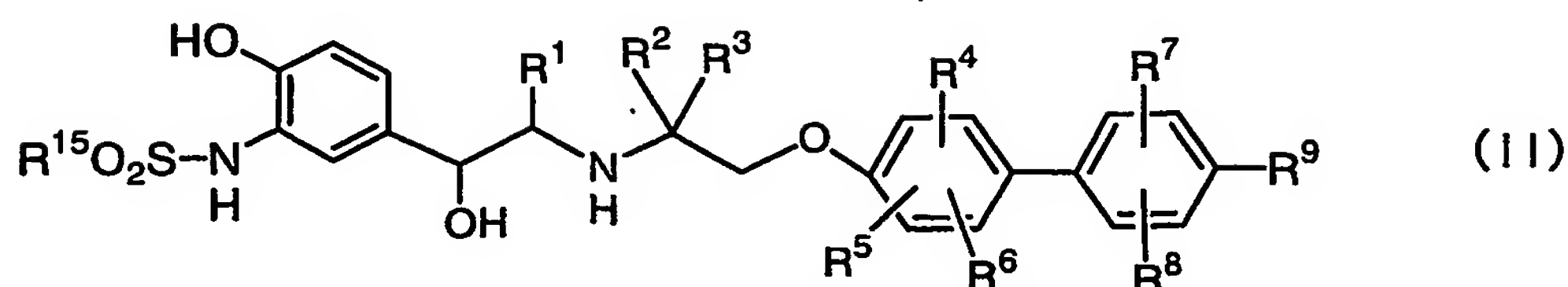
ここで、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、好ましくは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキルスルホニルアミノ基または低級アシルアミノ基であるか、あるいは R^{13} および R^{14} が隣接する場合、それらが一緒になって $-NH-C(O)-NH-$ で表される基を形成し、但し、 R^{13} および R^{14} の一方が水素原子である場合、他方は水酸基でなく、

さらに好ましくは R^{13} が水酸基であり、 R^{14} が低級アルキルスルホニルアミノ基であり、

R^{15} は、好ましくはメチル基であり；

A は、好ましくは結合または $-OCH_2-$ であり、さらに好ましくは結合である。

本発明の好ましい実施態様は、一般式 (II)：



[式中、

R^1 は、水素原子、または低級アルキル基であり；

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または低級アルキル基であり；

5 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり；

R^7 は、水素原子、または低級アルキル基であり；

10 R^8 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、カルボキシ基、または低級アルコキシカルボニル基であり；

R^9 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、 $-COR^{10}$ 、 $-A^1-COR^{10}$ 、または $-O-A^2-COR^{10}$ を表し；

15 R^{10} は、水酸基、低級アルコキシ基、または $-NR^{11}R^{12}$ を表し；

R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を表すか、あるいは R^{11} および R^{12} が、それらが結合している窒素原子と一緒になって環状アミンを形成し；

20 A^1 は、低級アルキレン基、または低級アルケニレン基を表し；

A^2 は、低級アルキレン基を表し；

R^{15} は、低級アルキル基である]

で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩である。

25 本発明のさらに好ましい実施態様は、上記一般式 (II) において、 R^9 が、 $-COR^{10}$ 、または $-OCH_2COR^{10}$ であり、

R^{10} が、水酸基または低級アルコキシ基である化合物またはその薬理学的に許容される塩である。

本発明のなおさらに好ましい実施態様は、上記一般式 (II) において、

5 R^9 が、 $-\text{COR}^{10}$ 、または $-\text{OCH}_2\text{COR}^{10}$ であり、

R^{10} が、水酸基または低級アルコキシ基であり、

R^2 および R^3 の少なくともひとつが、水素原子である化合物またはその薬理学的に許容される塩である。

10 本発明の特に好ましい実施態様は、上記一般式 (II) において、

R^2 および R^3 が、水素原子であり；

ひとつの局面において、 R^4 および R^5 が、それぞれ独立して、水素原子または低級アルキル基であり、 R^6 が低級アルキル基であり、

別の局面において、 R^4 が水素原子であり、 R^5 および R^6 が、それぞれ独立して低級アルキル基であり；

15 R^9 が、 $-\text{COR}^{10}$ または $-\text{OCH}_2\text{COR}^{10}$ であり；

R^{10} が、水酸基または低級アルコキシ基である化合物またはその薬理学的に許容される塩である。

20 本発明の別の特に好ましい実施態様は、上記一般式 (II) において、

R^2 および R^3 が、水素原子であり；

R^4 、 R^5 および R^6 が、水素原子であり；

R^8 が、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはジ（低級アルキル）アミノ基であり、さらに好ましくは低級アルキル基であり；

25 R^9 が、 $-\text{COR}^{10}$ または $-\text{OCH}_2\text{COR}^{10}$ であり；

R^{10} が、水酸基または低級アルコキシ基である化合物またはその薬理学的に許容される塩である。

本発明の好ましい化合物の具体例は、以下からなる群から選択される化合物ま

たはその低級アルキルエステルあるいはそれらの薬理学的に許容される塩である
:

4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3
- メタンスルホニルアミノフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ } -
5 3' , 5' - ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸 ;

4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3
- メタンスルホニルアミノフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ } ビ
フェニル - 4 - カルボン酸 ;

4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタン
10 スルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } - 2' , 6' - ジメチル
ビフェニル - 4 - カルボン酸 ;

(4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3
- メタンスルホニルアミノフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ } -
3' , 5' - ジメチルビフェニル - 4 - イルオキシ) 酢酸 ;

15 4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3
- メタンスルホニルアミノフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ } -
2' , 6' - ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸 ;

(4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ -
3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ }
20 - 2' , 6' - ジメチルビフェニル - 4 - イルオキシ) 酢酸 ;

4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタン
スルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } - 2 - メチルビフェニル
- 4 - カルボン酸 ;

4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタン
25 スルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } ビフェニル - 3, 4 - ジ
カルボン酸 ;

3 - (N, N - ジメチルアミノ) - 4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ -
2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ]
エトキシ } ビフェニル - 4 - カルボン酸 ;

3-エトキシ-4'-{2-[(R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-4-カルボン酸；

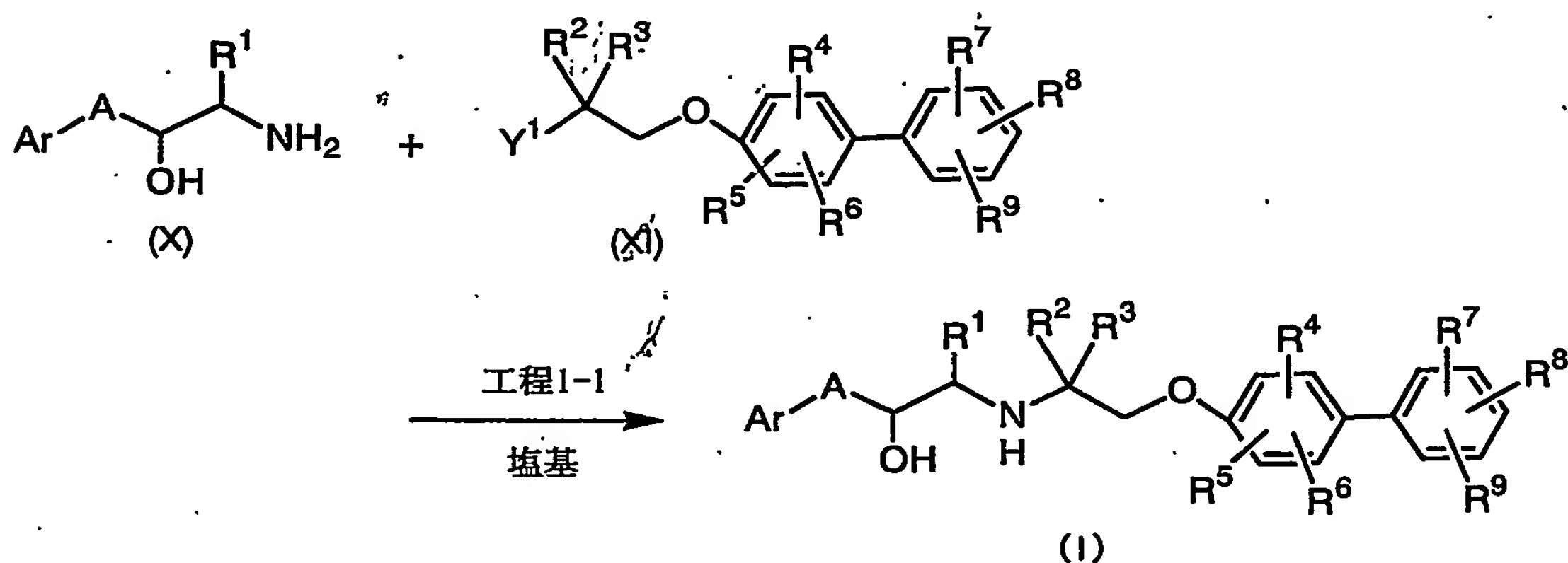
4'-{2-[(R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタン
5 スルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-4-カルボン酸；

4'-{2-[(R) -2-ヒドロキシ-3-(2-オクソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-イルオキシ) プロピルアミノ] エトキシ}-3', 5'-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸；および

10 4'-{2-[(R) -2-ヒドロキシ-3-(2-オクソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-イルオキシ) プロピルアミノ] エトキシ}-3-イソプロピル-3', 5'-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸。

15 本発明の一般式 (I) で表される化合物は、スキーム 1～5 に示す方法により製造することができる。

スキーム 1



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、AおよびArは前記定義の通りであり、 Y^1 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基などの脱離基を表す)

20 工程 1-1

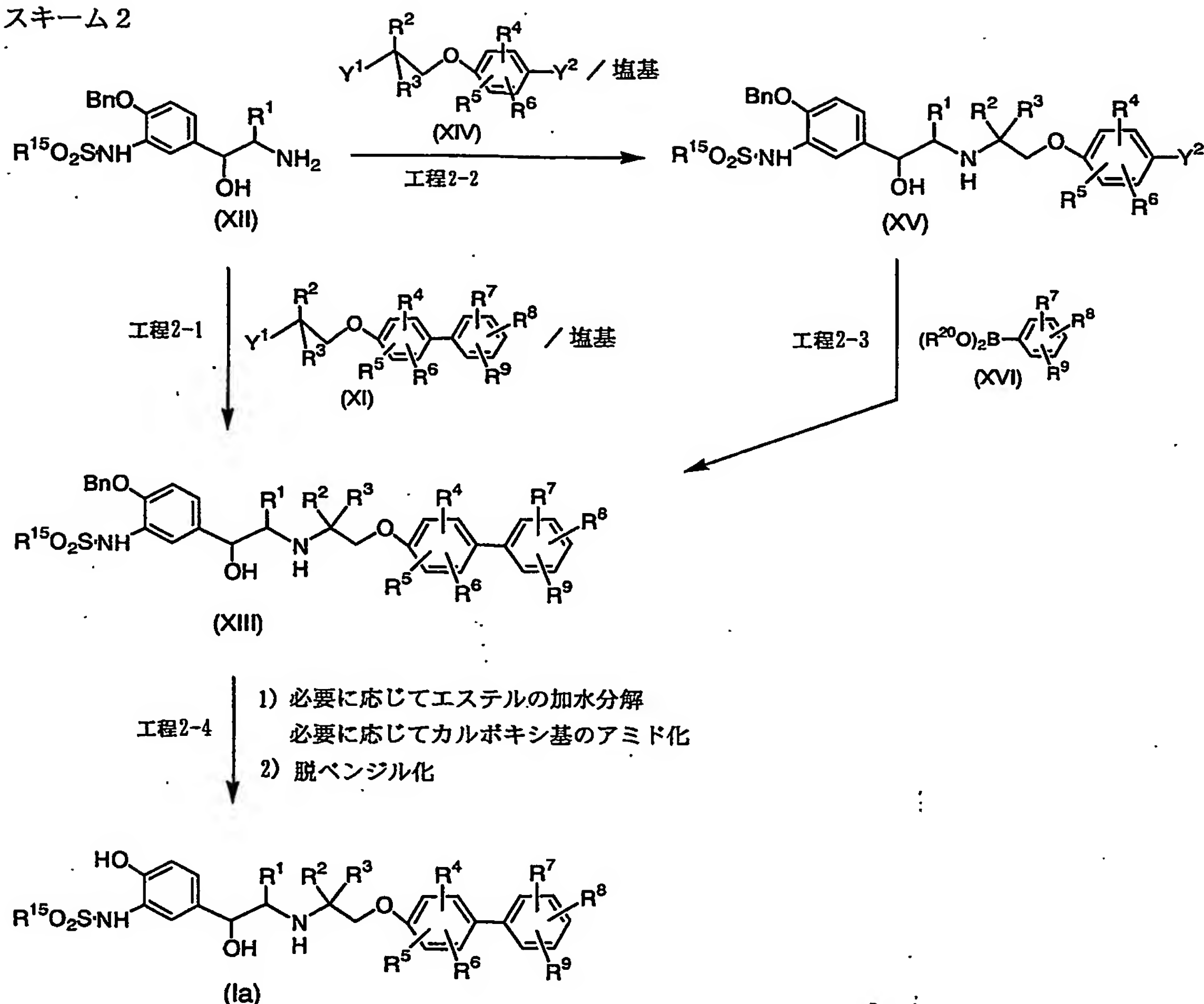
アミノアルコール(X)とアルキル化剤(XI)とを、不活性溶媒 (例えば、N, N

ージメチルホルムアミド、アセトニトリルなど) 中、塩基 (例えば、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンなど) の存在下に反応させることにより、一般式 (I) で表される化合物が得られる。

- また、 R^8 および/または R^9 中にカルボン酸エステル基を有する化合物 (I)
- 5 は、適切な溶媒 (例えば、エタノールなど) 中、アルカリ水溶液を用いて加水分解することにより対応するカルボン酸へ変換することができる。さらにこのカルボン酸は、不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミドなど) 中、縮合剤 (例えば、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル、N-エチル-N'-ジメチルアミノプロピルカルボジイ
- 10 ミド塩酸塩など) の存在下に $NHR^{11}R^{12}$ で表されるアミンと縮合させることにより対応するカルボン酸アミドへ変換することができる。

一般式 (I) で表される化合物のうち、一般式 (Ia) で表される化合物はスキーム 2 に示す方法により製造することができる。

スキーム 2



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{15} および Y^1 は前記定義の通りであり、 Bn はベンジル基を表し、 R^{20} は水素原子または低級アルキル基を表すか、あるいは隣接する 2 つの R^{20} が、 $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$ で表される基を形成し、 Y^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表す)

工程 2-1

アミノアルコール (XII) とアルキル化剤 (XI) とを、不活性溶媒 (例えば、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなど) 中、塩基 (例えば、 N 、 N -ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンなど) の存在下に反応させることにより、一般式 (XIII) で表される化合物が得られる。

工程 2-2 および 2-3

また化合物 (XIII) は、以下のような反応によっても得ることができる。すなわち、アミノアルコール (XII) とアルキル化剤 (XIV) とを、工程 2-1 と同様

に縮合させることにより、化合物 (XV) が得られる。続いて化合物 (XV) を、不活性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、トルエンなど）中、パラジウム触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (0)、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (II) など）および塩基（例えば、フッ化セシウム、炭酸ナトリウムなど）あるいは必要に応じて触媒量の配位子（例えば、ジフェニルホスフィノフェロセンなど）の存在下に、ボロン酸誘導体 (XVI) と反応させることにより、化合物 (XIII) が得られる。

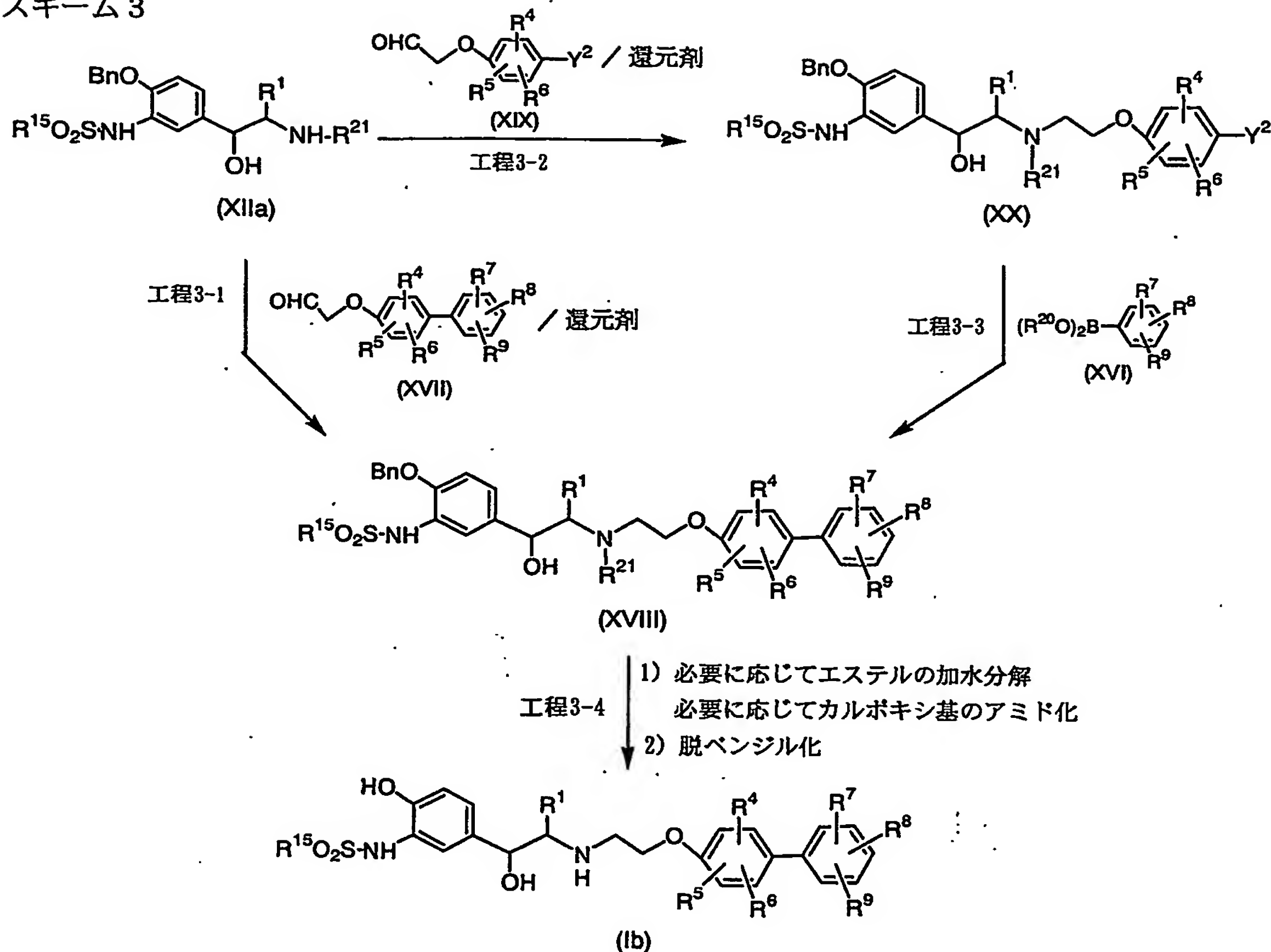
工程 2-4

10 化合物 (XIII) は、ベンジル基を不活性溶媒（例えば、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミドなど）中、水素雰囲気下に金属触媒（例えば、パラジウム炭素、酸化白金など）の存在下で除去することにより、化合物 (I a) へ変換することができる。

また、 R^8 および/または R^9 中にカルボン酸エステル基を有する化合物
15 (XIII) は、適切な溶媒（例えば、エタノールなど）中、アルカリ水溶液を用いて加水分解することにより対応するカルボン酸へ変換することができる。さらにこのカルボン酸は、不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミドなど）中、縮合剤（例えば、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル、N-エチル-N'-ジメチルアミノプロピル
20 カルボジイミド塩酸塩など）の存在下に $NHR^{11}R^{12}$ で表されるアミンと縮合させることにより対応するカルボン酸アミドへ変換することができる。これらのカルボン酸、カルボン酸アミドは、上記と同様にベンジル基を除去することにより、化合物 (I a) へ変換することができる。

25 一般式 (I) で表される化合物のうち、一般式 (Ib) で表される化合物はスキーム 3 または 4 に示す方法により製造することができる。

スキーム 3



(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{15} 、 R^{20} および Bn は前記定義の通りであり、 R^{21} は水素原子またはベンジル基を表す)

工程 3-1

アミノアルコール誘導体 (XIIa) とアルデヒド誘導体 (XVII) とを、適切な溶媒 (例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエンなど) 中、還元剤の存在下に還元アミノ化反応に付すことにより、化合物 (XVIII) が得られる。当該反応に使用できる還元剤としては、例えば、 NaBH_4 、 NaBH_3CN 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ などの水素化ホウ素アルカリ金属類、 $\text{BH}_3 \cdot \text{ピリジン}$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{N}$ 、 N -ジエチルアニリンなどのボラン類などが挙げられ、必要に応じて酢酸、 p -トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、硫酸、塩酸などの酸を添加して反応を行うことができる。また当該反応においてアルデヒド誘導体 (XVII) の代わりにアルデヒドと等価なアセタール誘導体を用いて同様に反応を行うことができる。

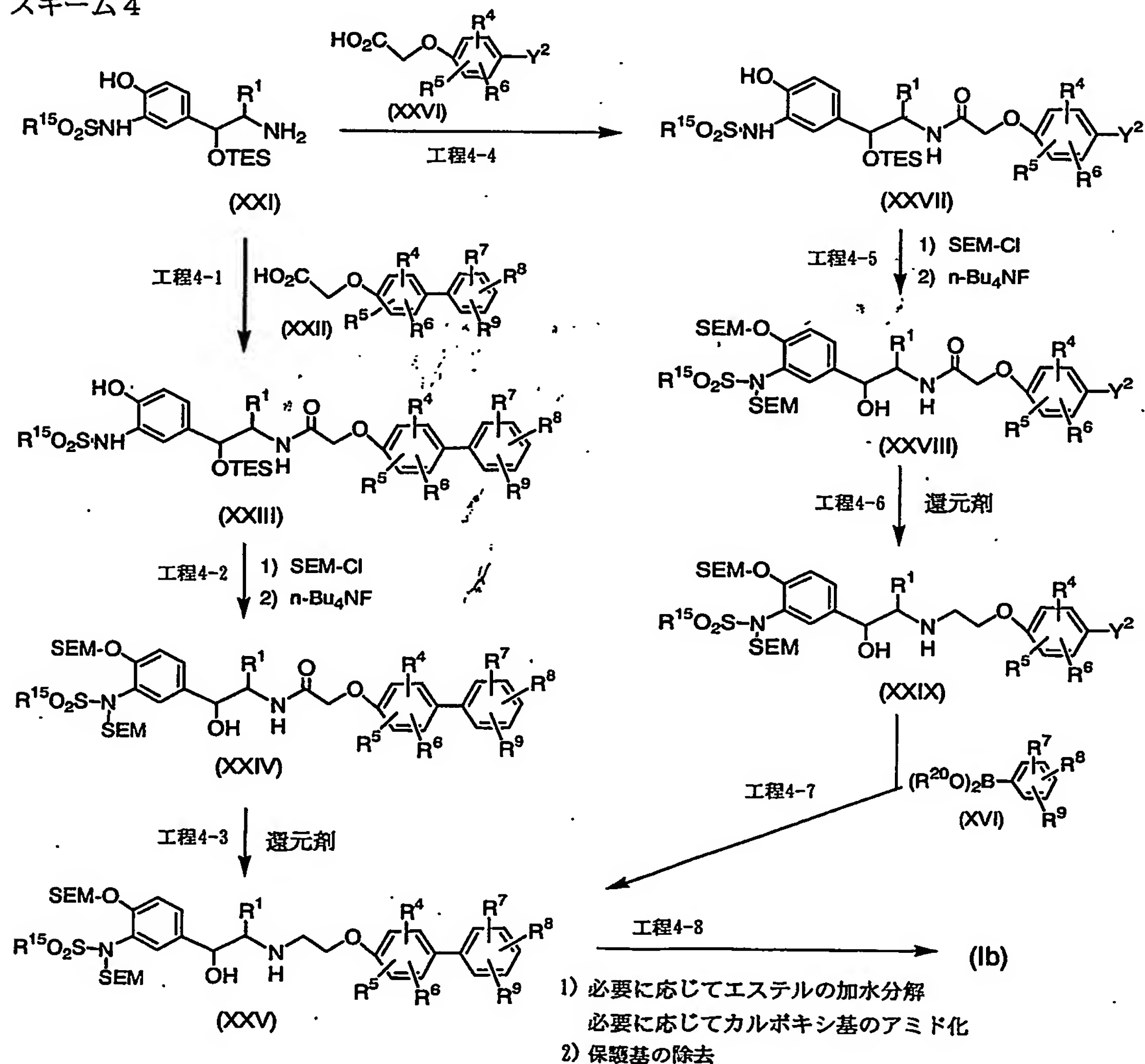
工程 3-2 および 3-3

また化合物 (XVIII) は、以下のような反応によっても得ることができる。すなわち、アミノアルコール誘導体 (XIIa) とアルデヒド誘導体 (XIX) とを、工程 3-1 と同様に還元アミノ化反応に付すことにより、化合物 (XX) が得られる。当該反応においてアルデヒド誘導体 (XIX) の代わりにアルデヒドと等価なアセタール誘導体を用いて同様に反応を行うことができる。続いて、化合物 (XX) とボロン酸誘導体 (XVI) とを、工程 2-3 と同様にして反応させることにより化合物 (XVIII) が得られる。

工程 3-4

以下、化合物 (XVIII) は、工程 2-4 と同様にして、一般式 (Ib) で表される化合物へ変換することができる。

スキーム 4



(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{15} 、 R^{20} および Y^2 は前記定義の通りであり、TESはトリエチルシリル基を表し、SEMは2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基を表す)

工程4-1

5 アミノアルコール誘導体 (XXI) とカルボン酸誘導体 (XXII) とを、不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミドなど) 中、適切な縮合剤の存在下に縮合させることにより、アミド誘導体 (XXIII) が得られる。当該反応に使用できる縮合剤としては、例えば、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-エチル-N'-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩、
10 ペンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートなどが挙げられ、必要に応じて、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの活性化剤を添加して反応を行うことができる。

15 またこのアミド誘導体 (XXIII) は、カルボン酸誘導体 (XXII) を常法に基づき活性エステル (例えば、4-ニトロフェニルエステル、2, 5-ジオキサピロリジンエステルなど) に変換した後、アミノアルコール誘導体 (XXI) と縮合させることによって得ることができる。

工程4-2

20 アミド誘導体 (XXIII) を、不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレンなど) 中、塩基 (例えば、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなど) の存在下に2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドと反応させ、続いてふっ化テトラブチルアンモニウムを用いてTES基の除去を行うことにより化合物 (XXIV) が得られる。

25 工程4-3

化合物 (XXIV) は、不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフランなど) 中、ジボラン、ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・ジメチルスルフィド錯体、ボラン・ピリジン錯体、水素化ホウ素ナトリウム/酢酸などの還元剤を用いて還元することにより、化合物 (XXV) へ変換することができる。

工程 4-4 ~ 4-6

また化合物 (XXV) は、以下のような反応によっても製造することができる。
すなわち、カルボン酸誘導体 (XXII) の代わりにカルボン酸誘導体 (XXVI) を用い、
工程 4-1 ~ 4-3 と同様な反応を行うことにより、アミド誘導体 (XXIX) が
5 得られる。

工程 4-7

アミド誘導体 (XXIX) とボロン酸誘導体 (XVI) とを、工程 2-3 と同様に反応させることにより、化合物 (XXV) が得られる。

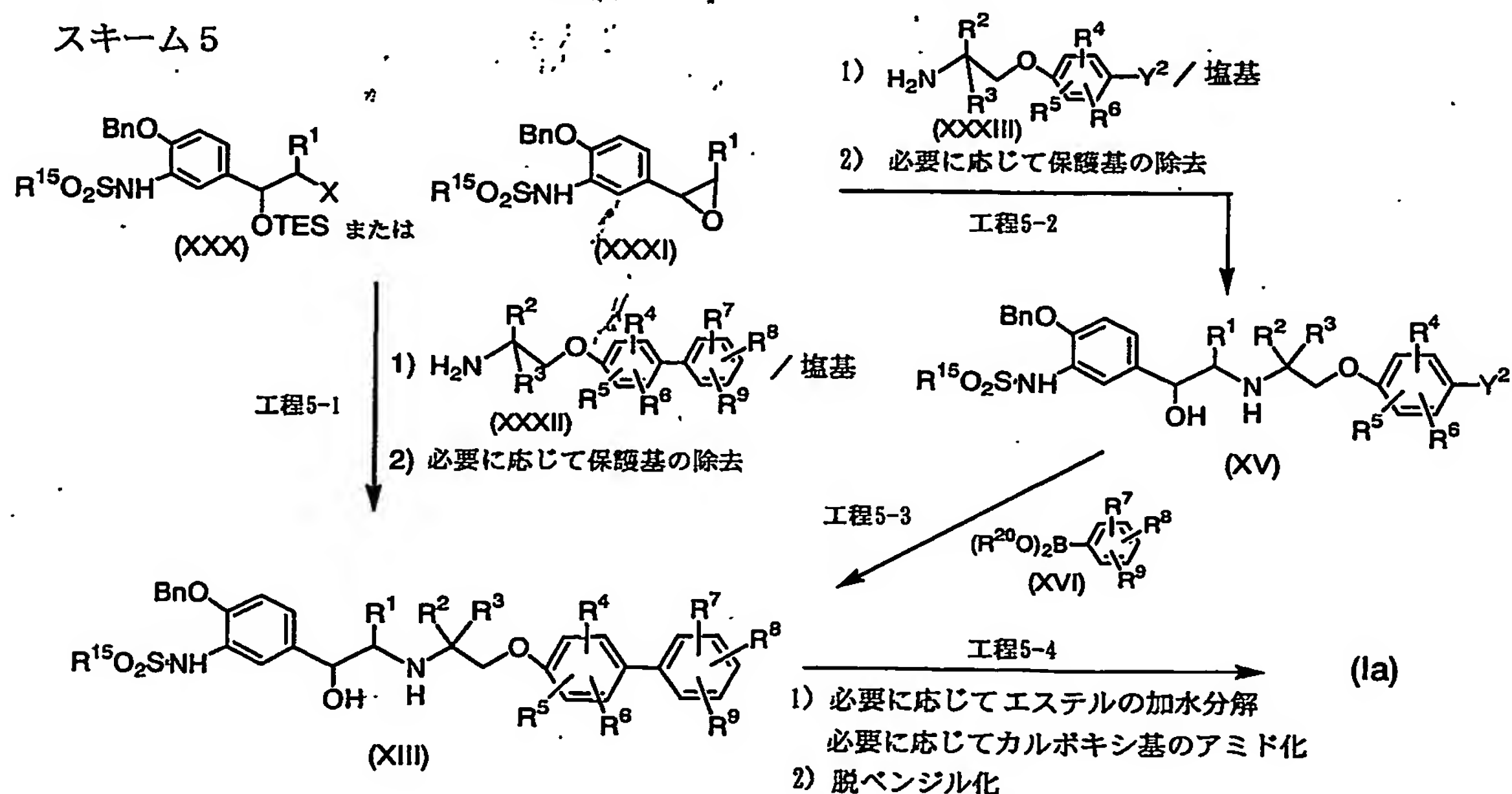
工程 4-8

- 10 化合物 (XXV) は、必要に応じて、常法によりエステル基の加水分解、カルボキシ基のアミド化後、不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなど）中、ほうふっ化リチウムあるいはふっ化テトラブチルアンモニウムなどを用いて SEM 基の除去を行うことにより、一般式 (Ib) で表される化合物へ変換することができる。

15

一般式 (I) で表される化合物のうち、一般式 (Ia) で表される化合物はスキーム 5 に示す方法によっても製造することができる。

スキーム 5



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{15} 、 R^{20} 、 Y^2

、BnおよびTESは前記定義の通りであり、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す)

工程5-1

5 アルキル化剤 (XXX) とアミン誘導体 (XXXII) とを、不活性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミドあるいはエタノールなど) 中、塩基 (例えば、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンなど) の存在下または非存在下に反応させ、続いて得られる生成物のTES基を、不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなど) 中、
10 ふっ化テトラブチルアンモニウムまたはフッ化水素などを用いて除去することにより、一般式 (XIII) で表される化合物が得られる。また、化合物 (XIII) は、エポキシド (XXXI) とアミン誘導体 (XXXII) とを、同様にして反応させることによっても得られる。

工程5-2および5-3

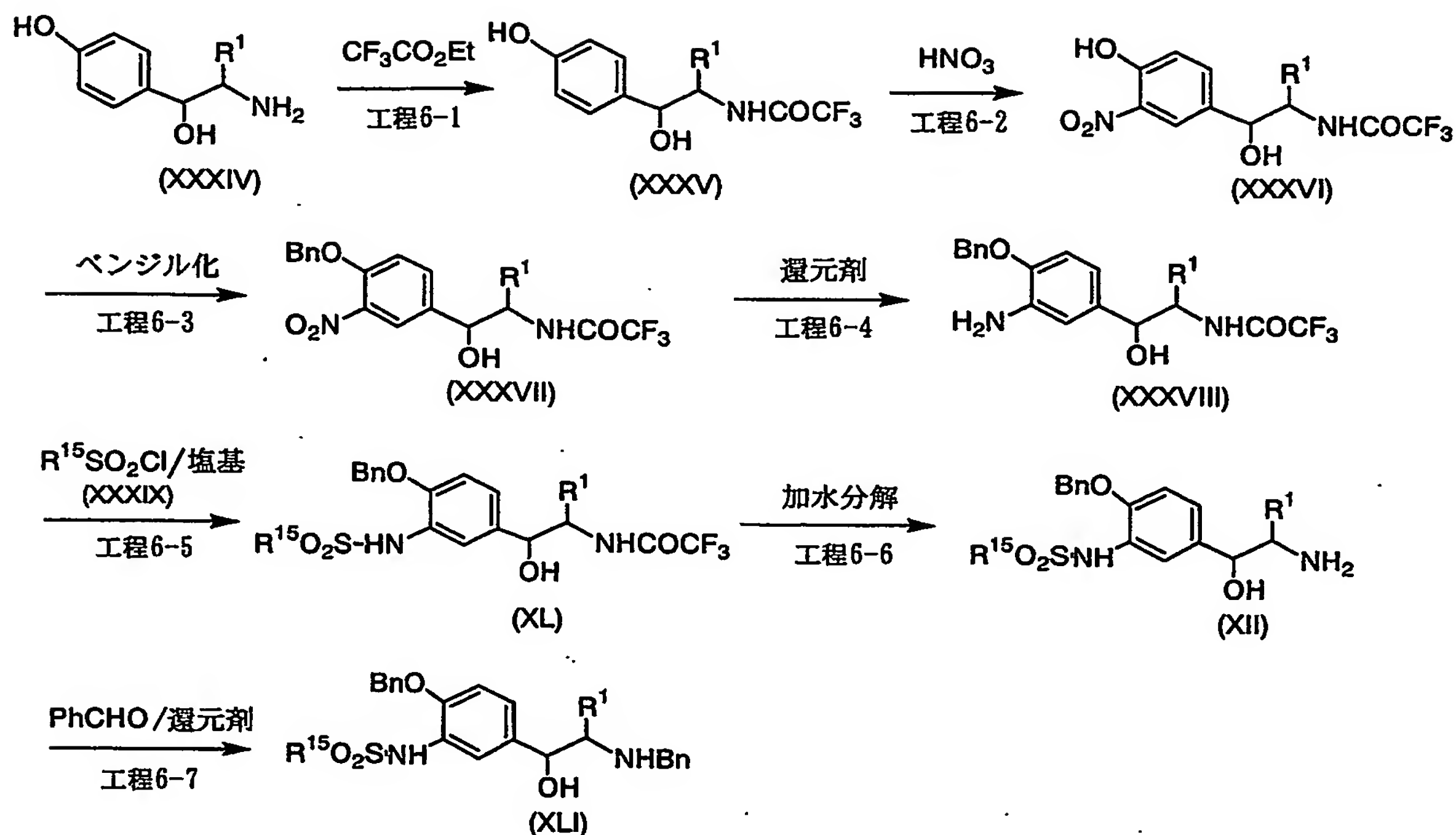
また化合物 (XIII) は、以下のような反応によっても製造することができる。
15 すなわち、アルキル化剤 (XXX) またはエポキシド (XXXI) と、アミン誘導体 (XXXIII) とを、工程5-1と同様にして反応させることにより、化合物 (XV) が得られる。続いて、化合物 (XV) とボロン酸誘導体 (XVI) とを、工程2-3と同様にして反応させることにより化合物 (XIII) が得られる。

工程5-4

20 以下、化合物 (XIII) は、工程2-4と同様にして、一般式 (Ia) で表される化合物へ変換することができる。

スキーム2およびスキーム3において用いられる出発原料のうち、アミノアルコール誘導体 (XII) および (XIIa) は、スキーム6または7に示す方法により
25 製造することができる。

スキーム 6



(式中、 R^1 、 R^{15} および Bn は前記定義の通りである)

工程 6-1 ~ 6-3

アミノアルコール誘導体 (XXXIV) を、トリフルオロ酢酸エチルを用いてトリフルオロアセチル化し、得られるトリフルオロ酢酸アミド (XXXV) を酢酸などの溶媒中、硝酸を用いてニトロ化することにより、化合物 (XXXVI) が得られる。

5 続いて、化合物 (XXXVI) のフェノール性水酸基を、不活性溶媒 (例えば、 N 、 N -ジメチルホルムアミドなど) 中、塩基 (例えば、炭酸カリウムなど) の存在下、ベンジルハライド (例えば、ベンジルブロミドなど) を用いてベンジル化することにより、化合物 (XXXVII) が得られる。

10 工程 6-4 ~ 6-6

化合物 (XXXVII) のニトロ基を、適切な還元剤 (例えば、亜鉛/塩化アンモニウムなど) を用いて還元することにより、アニリン誘導体 (XXXVIII) が得られる。次いでアニリン誘導体 (XXXVIII) を、不活性溶媒 (例えば、酢酸エチル、テトラヒドロフランなど) 中、塩基 (例えば、ピリジンなど) の存在下に、低級アルキルスルホニルクロリド (XXXIX) と縮合させ、続いて化合物 (XL) のトリフルオロアセチル基を、常法により、アルカリ水溶液を用いて加水分解することにより、アミノアルコール (XII) が得られる。

15

工程 6 - 7

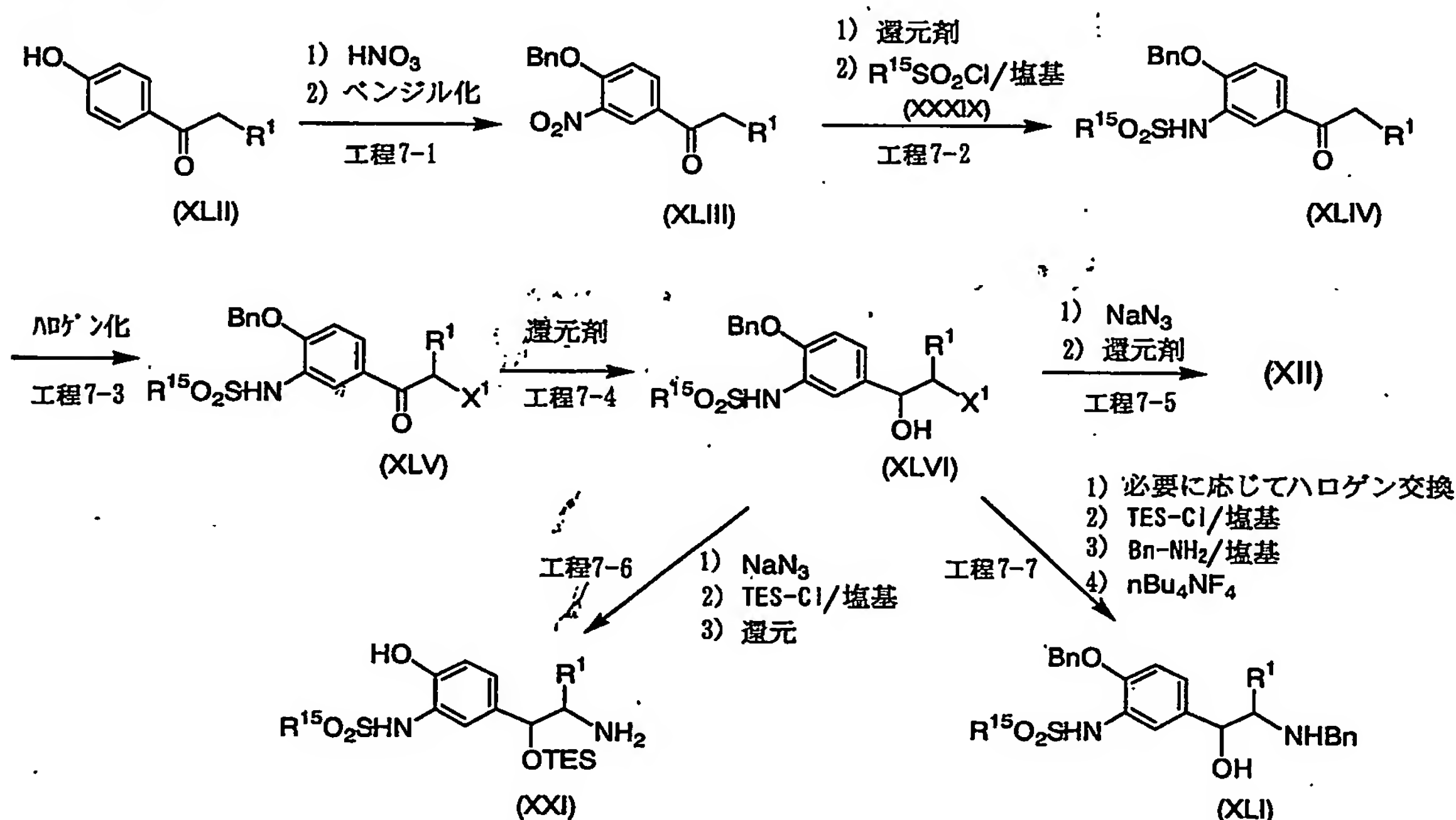
アミノアルコール誘導体 (XII) は、必要に応じて、適切な溶媒（例えば、メタノール、テトラヒドロフランなど）中、還元剤の存在下にベンズアルデヒドとの還元アミノ化反応に付すことにより、化合物 (XLI) へ変換することができる。

5 当該反応に使用できる還元剤としては、例えば、 NaBH_4 、 NaBH_3CN 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ などの水素化ホウ素アルカリ金属類、あるいは水素雰囲気下における酸化白金などの金属触媒が挙げられ、必要に応じて酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、硫酸、塩酸などの酸を添加して反応を行うことができる。

10

スキーム 4 において用いられるアミノアルコール誘導体 (XXI) は、スキーム 7 に示す方法により製造することができる。

スキーム 7



(式中、 R^1 、 R^{15} 、 Bn および TES は前記定義の通りであり、 X^1 は塩素原子または臭素原子を表す)

15 工程 7 - 1

フェノール誘導体 (XLII) を、常法に従ってニトロ化し、続いて得られるニトロフェノール誘導体のフェノール性水酸基を、塩基（例えば、炭酸カリウムなど

）の存在下にペンシルハライド（例えば、ペンシルブロミドなど）を用いてペンシル化すると化合物（XLIII）が得られる。

工程 7-2 および 7-3

化合物（XLIII）は、工程 6-4 および 6-5 と同様にして、化合物（XLIV）
5 へ変換することができる。続いて化合物（XLIV）を、不活性溶媒（例えば、酢酸エチル、クロロホルム、メタノール、テトラヒドロフランなど）中、ハロゲン化剤（例えば、塩素、臭素、三臭化水素酸ピロリドンなど）および必要に応じて触媒量の酸（例えば、硫酸など）の存在下でハロゲン化することにより、フェナシルハライド誘導体（XLV）が得られる。

10 工程 7-4

フェナシルハライド誘導体（XLV）を、不活性溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなど）中、必要に応じて光学活性リガンドの存在下、ボラン・ジメチルスルフィド錯体、ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・N, N-ジエチルアニリン錯体などの還元剤を用いて
15 還元することにより、ハロヒドリン誘導体（XLVI）が得られる。当該反応に使用できる光学活性リガントとしては、例えば、(2R)- α , α -ジフェニル-2-ピロリジンメタノール、(1R, 2S, 3R, 4S)-3-アミノ-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オールなどが挙げられる。

工程 7-5

20 ハロヒドリン誘導体（XLVI）を、不活性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミドなど）中、アジ化ナトリウムと反応させ、続いて得られるアジド誘導体を金属触媒（例えば、酸化白金など）の存在下に加水素分解反応に付すことにより、アミノアルコール（XII）が得られる。またアミノアルコール（XII）は、アジド誘導体を適切な還元剤（例えば、トリフェニルホスフィン-水など）を用いて
25 て還元することによっても得ることができる。

工程 7-6

また、ハロヒドリン誘導体（XLVI）を工程 7-5 と同様にしてアジド化後、得られるアジド誘導体の水酸基を、不活性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど）中、塩基（例えば、ピリジン、イミダゾール

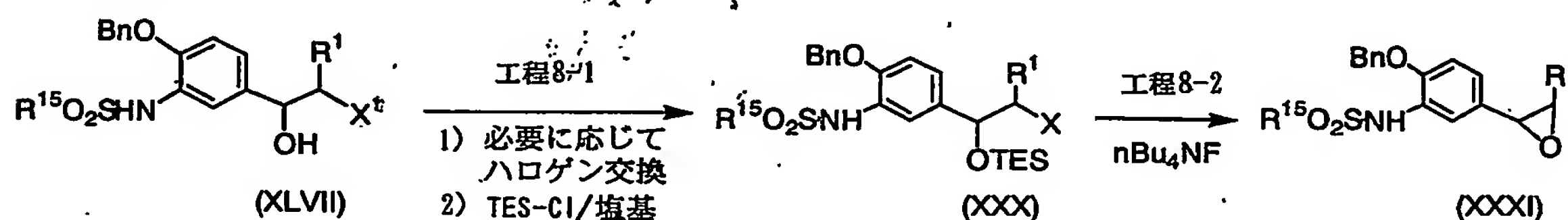
など、および必要に応じて触媒量のジメチルアミノピリジンの添加など)の存在下、クロロトリエチルシランを用いて保護し、続いてアジド基とベンジル基を、金属触媒(例えば、パラジウム炭素など)の存在下、加水素分解反応に付すことにより、化合物(XXI)が得られる。

5 工程7-7

ハロヒドリン誘導体(XLVI)を、必要に応じてヨウ化物(例えば、ヨウ化ナトリウムなど)を用いてヨード化し、ハロヒドリンの水酸基を工程7-6と同様にしてトリエチルシリル化し、不活性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど)中、塩基(例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなど)の存在下または非存在下にベンジルアミンと反応させ、続いてふっ化テトラブチルアンモニウムを用いてTES基を除去することにより、化合物(XLI)が得られる。

スキーム5において用いられる出発原料のうち、アルキル化剤(XXX)およびエポキシド誘導体(XXXI)は、スキーム8に示す方法により製造することができる。

スキーム8



(式中、R¹、R¹⁵、X¹、X、BnおよびTESは前記定義の通りである)

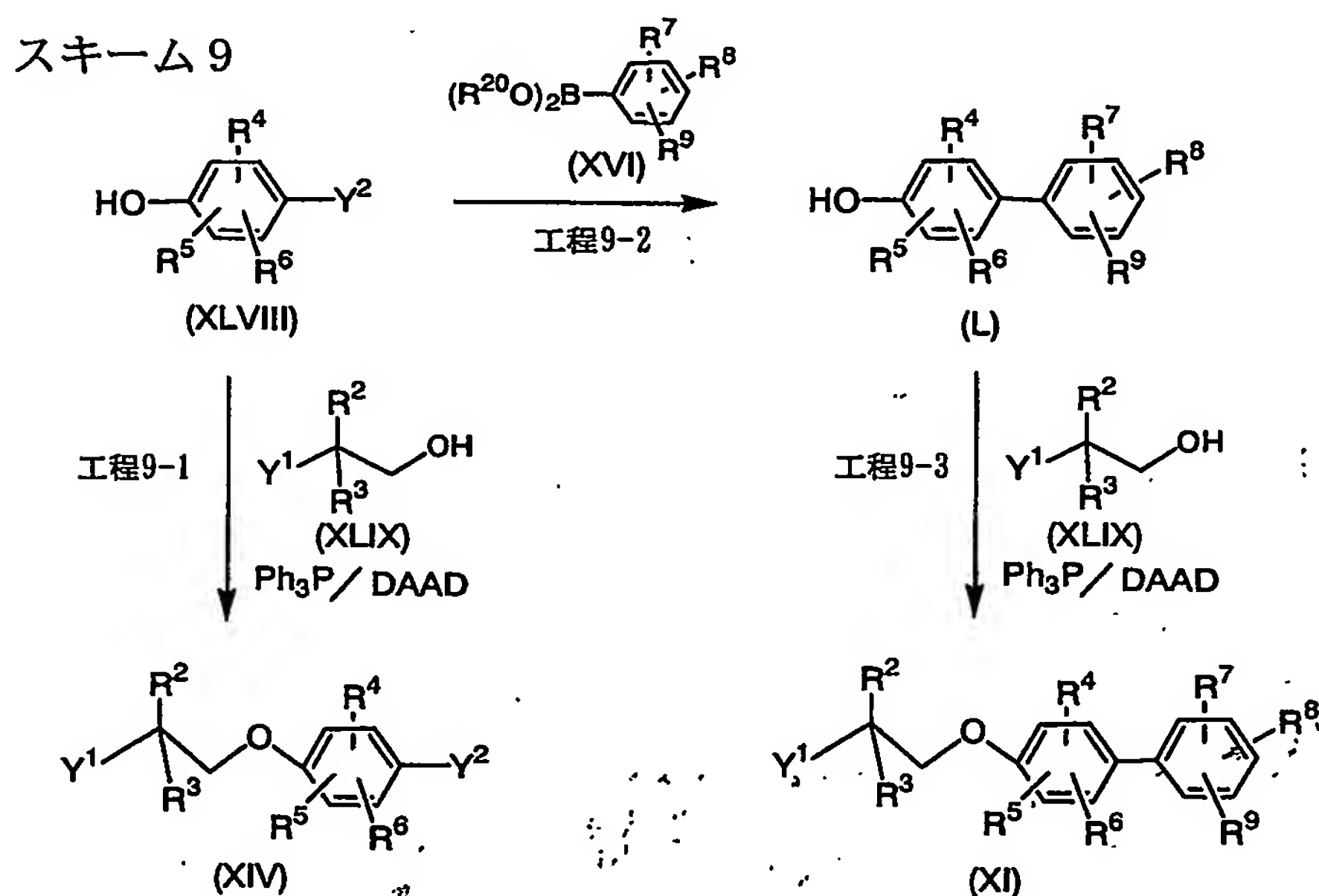
工程8-1

ハロヒドリン誘導体(XLVII)を、必要に応じてヨウ化物(例えば、ヨウ化ナトリウムなど)を用いてヨード化し、得られたハロヒドリンの水酸基を、不活性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど)中、塩基(例えば、ピリジン、イミダゾールなど、および必要に応じて触媒量のジメチルアミノピリジンの添加など)の存在下、クロロトリエチルシランを用いて保護することにより、化合物(XXX)が得られる。

25 工程8-2

化合物 (XXX) は、不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフランなど）中、ふっ化テトラブチルアンモニウムを用いて T E S 基の除去とそれに引き続く環化を行うことにより、エポキシド誘導体 (XXXI) に変換することができる。

- 5 スキーム 1 または 2 において用いられる出発原料のうち、アルキル化剤 (XI) および (XIV) は、スキーム 9 または 10 に示す方法により製造することができる。



- 10 (式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R²⁰、Y¹およびY²は前記定義の通りであり、Ph₃Pはトリフェニルホスフィンを表し、DAADはアゾジカルボン酸ジ低級アルキルエステルを表す)

工程 9-1

- 15 フェノール誘導体 (XLVIII) とアルコール誘導体 (XLIX) とを、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジ低級アルキルエステル（例えば、アゾジカルボン酸ジイソプロピルなど）の存在下、光延反応として当業者に周知の反応に付すことにより、化合物 (XIV) が得られる。

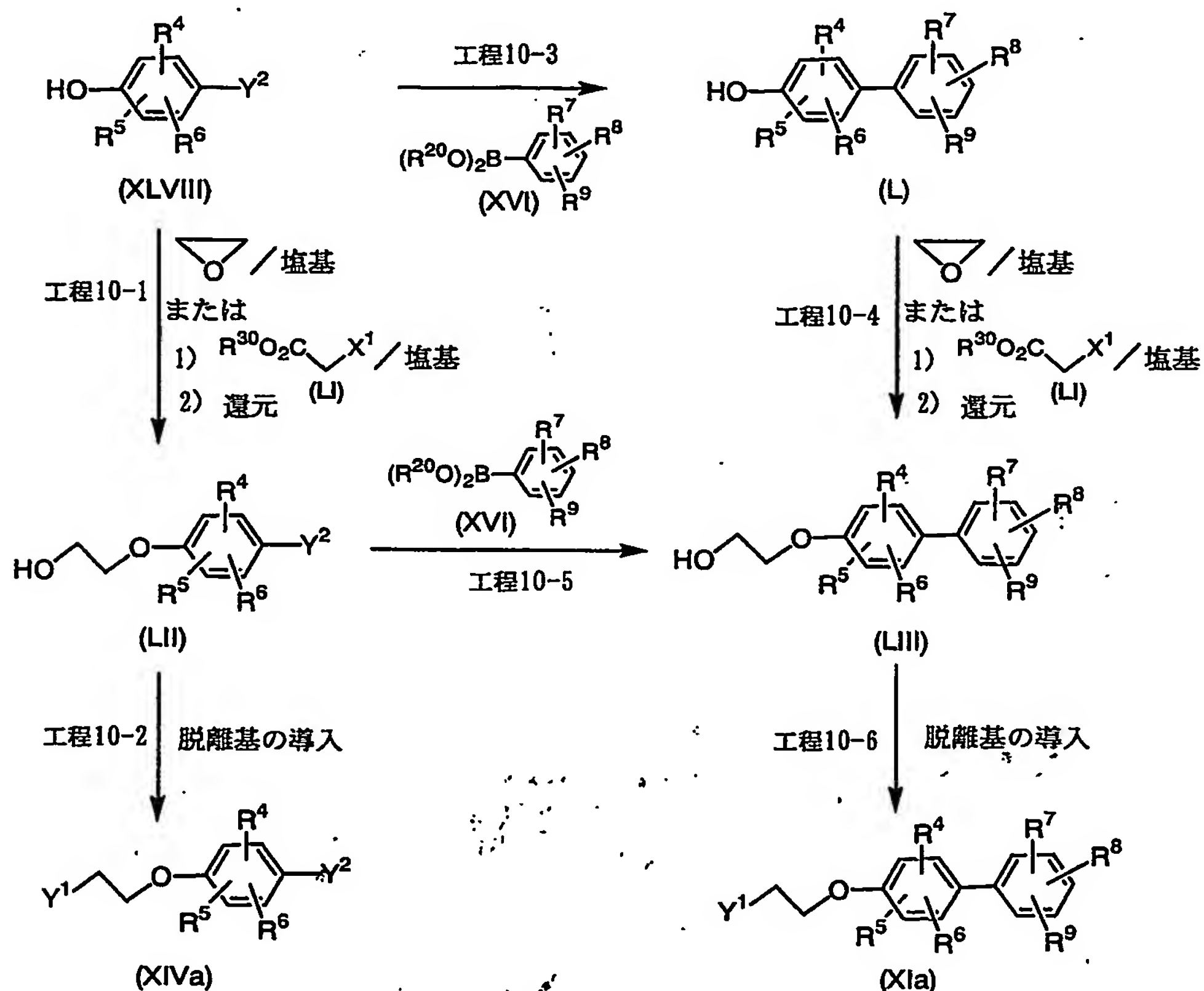
工程 9-2 および 9-3

フェノール誘導体 (XLVIII) とボロン酸誘導体 (XVI) とを、工程 2-3 と同様にして縮合させることにより、化合物 (L) が得られる。続いて化合物 (L) と

アルコール誘導体 (XLIX) とを、工程 9-1 と同様にして縮合させることにより、化合物 (XI) が得られる。

スキーム 1 または 2 において用いられる出発原料のうち、化合物 (XIa) および (XIVa) はスキーム 10 に示す方法により製造することができる。

スキーム 10



(式中、 $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{20}, X^1, Y^1$ および Y^2 は前記定義の通りであり、 R^{30} は低級アルキル基を表す)

工程 10-1

フェノール誘導体 (XLVIII) とエチレンオキシドとを、不活性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど) 中、塩基 (例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなど) の存在下に反応させることにより、化合物 (LII) が得られる。また、化合物 (LII) は、フェノール誘導体 (XLVIII) を不活性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなど) 中、塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど) の存在下、ハロ酢酸誘導体

(LI) を用いてアルキル化後、得られるフェノキシ酢酸誘導体を、不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフランなど）中、適切な還元剤を用いて還元することによっても得ることができる。この還元反応に使用できる還元剤としては、ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・ジメチルスルフィド錯体、ボラン・ピリジン錯体、水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。

工程 10-2

この化合物 (LII) は、常法により、不活性溶媒（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）中、塩化チオニル、三臭化リン、トリフェニルホスフィン／四臭化炭素などのハロゲン化試薬を用いてハロゲン化するか、または塩基（例えば、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなど）の存在下、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドなどのスルホニルハライドを用いて反応させることにより、化合物 (XIVa) へ変換することができる。

工程 10-3 および 10-4

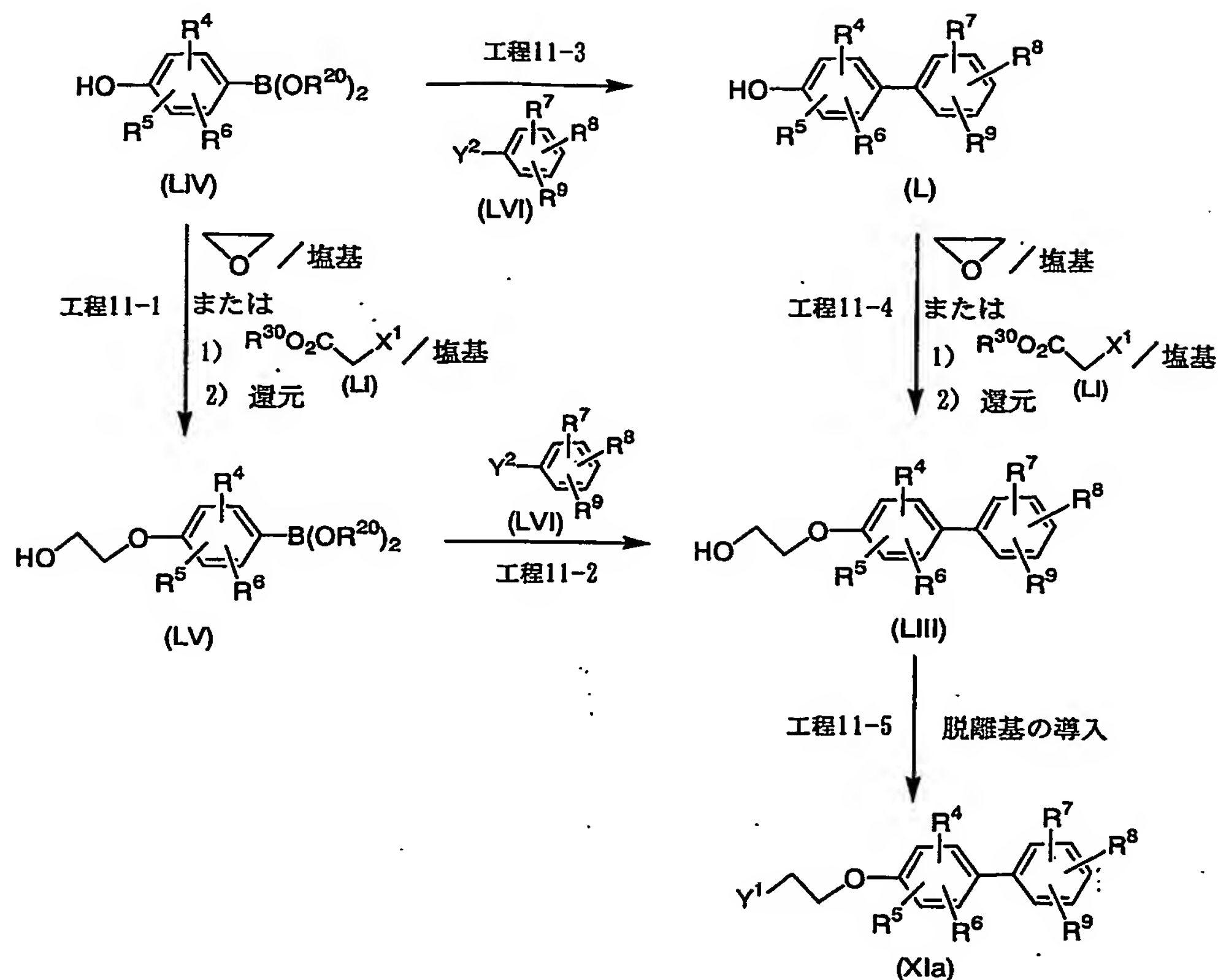
化合物 (L) は市販の試薬を使用するか、またはフェノール誘導体 (XLVIII) とボロン酸誘導体 (XVI) とを、工程 2-3 と同様にして反応させることにより得ることができる。続いて、化合物 (L) は、工程 10-1 と同様にして化合物 (LIII) へ変換することができる。

工程 10-5 および 10-6

また、化合物 (LIII) は、化合物 (LII) とボロン酸誘導体 (XVI) とを、工程 2-3 と同様にして反応させることによっても得られる。続いて化合物 (LIII) は、工程 10-2 と同様にして、化合物 (XIa) へ変換することができる。

スキーム 1 または 2 において用いられる出発原料のうち、化合物 (XIa) はスキーム 11 に示す方法によっても製造することができる。

スキーム 1 1



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{20} 、 R^{30} 、 X^1 、 Y^1 および Y^2 は前記定義の通りである)

工程 1 1 - 1 および 1 1 - 2

フェノール誘導体 (LIV) は、工程 1 0 - 1 と同様にして、化合物 (LV) へ変換することができる。続いて、化合物 (LV) は、工程 2 - 3 と同様にして、アリールハライド誘導体 (LVI) と反応させることにより化合物 (LIII) へ変換することができる。

工程 1 1 - 3 および 1 1 - 4

また化合物 (LIII) は、以下のような反応によっても得ることができる。すなわち、化合物 (LIV) とアリールハライド誘導体 (LVI) とを、工程 2 - 3 と同様にして反応させることによりフェノール誘導体 (L) が得られる。続いてフェノール誘導体 (L) は、工程 1 1 - 1 と同様にして、化合物 (LIII) へ変換することができる。

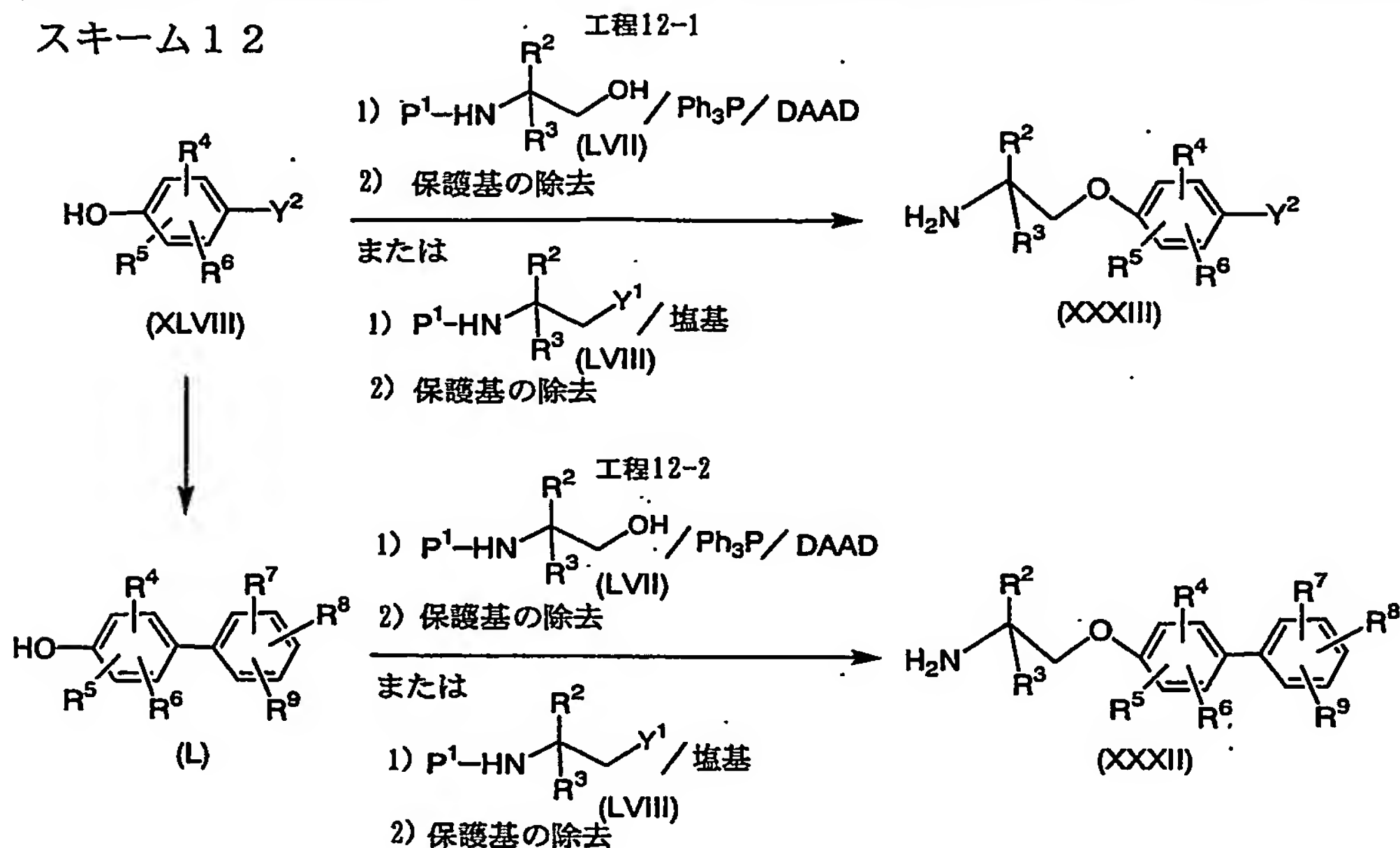
工程 1 1 - 5

化合物 (LIII) は、工程 1 0 - 2 と同様にして、化合物 (XIa) へ変換するこ

とができる。

スキーム 5 において用いられる出発原料のうち、アミン誘導体 (XXXII) および (XXXIII) はスキーム 12 に示す方法により製造することができる。

スキーム 12



- 5 (式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 Y^1 、 Y^2 、 Ph_3P およびDAADは前記定義の通りであり、 P^1 はtert-ブトキシカルボニル基などのアミノ基の保護基を表す)

工程 12-1 および 12-2

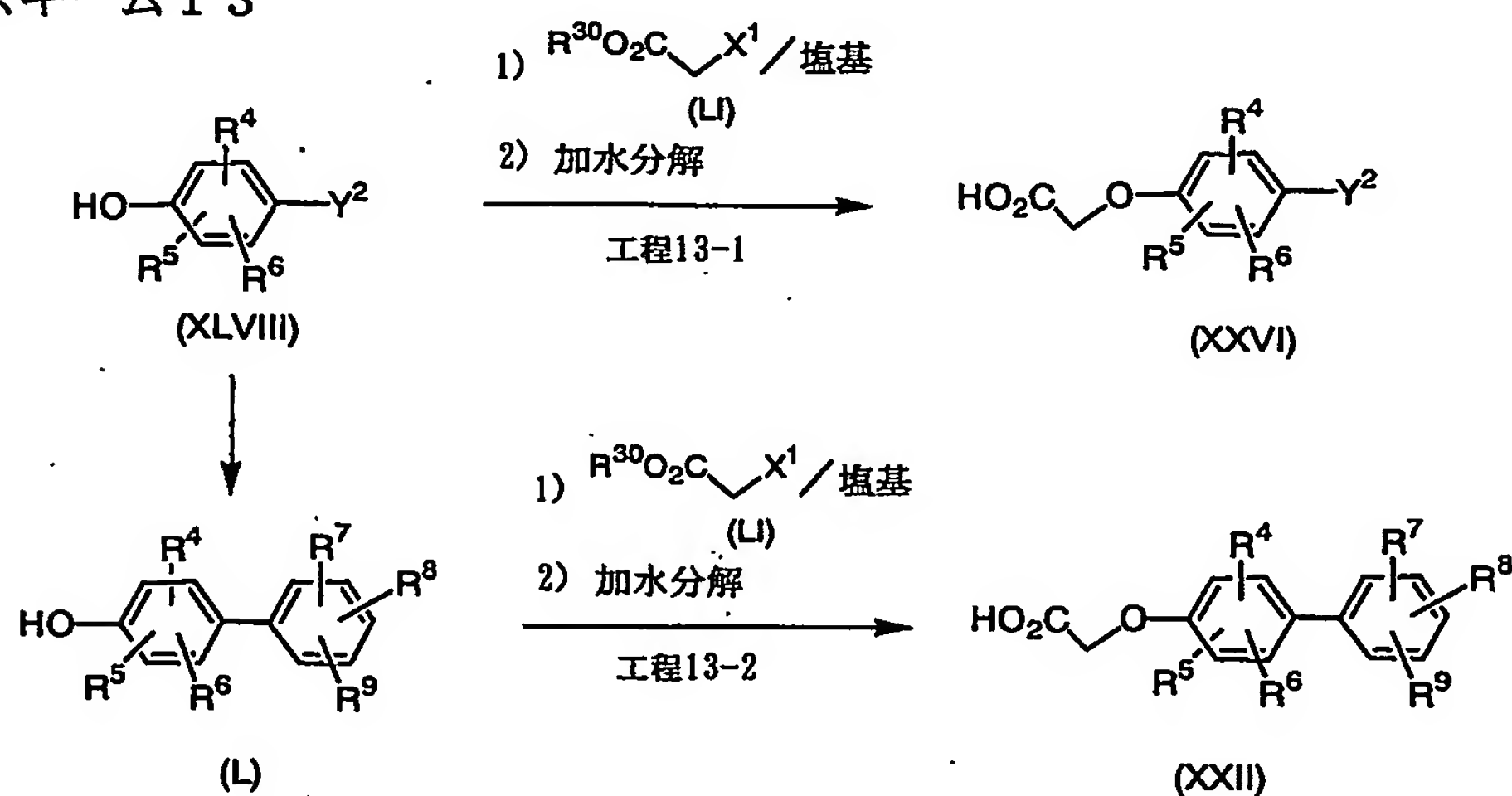
- フェノール誘導体 (XLVIII) とアルコール誘導体 (LVII) とを、トリフェニル
10 ホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジ低級アルキルエステル (例えば、アゾジカルボン酸ジイソプロピルなど) の存在下、光延反応として当業者に周知の反応に付し、得られるエーテル誘導体の保護基 P^1 を、適切な脱保護試薬を用いて除去することにより化合物 (XXXIII) が得られる。例えば、化合物 (LVII) の保護基 P^1 として、tert-ブトキシカルボニル基が用いられる場合、常法に従って酸処
15 理することにより脱保護を行うことができる。

また化合物 (XXXIII) は、化合物 (XLVIII) とアルキル化剤 (LVIII) とを、不活性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなど) 中、塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど) の存在下に反応させ、次いで、上記と同様に保護基 P^1 の除去を行うことによっても得ることができる。

同様にして、化合物 (L) を化合物 (XXXII) へ変換することができる。

スキーム 4 において用いられる出発原料のうち、フェノキシ酢酸誘導体 (XXII) および (XXVI) はスキーム 13 に示す方法により製造することができる。

スキーム 13



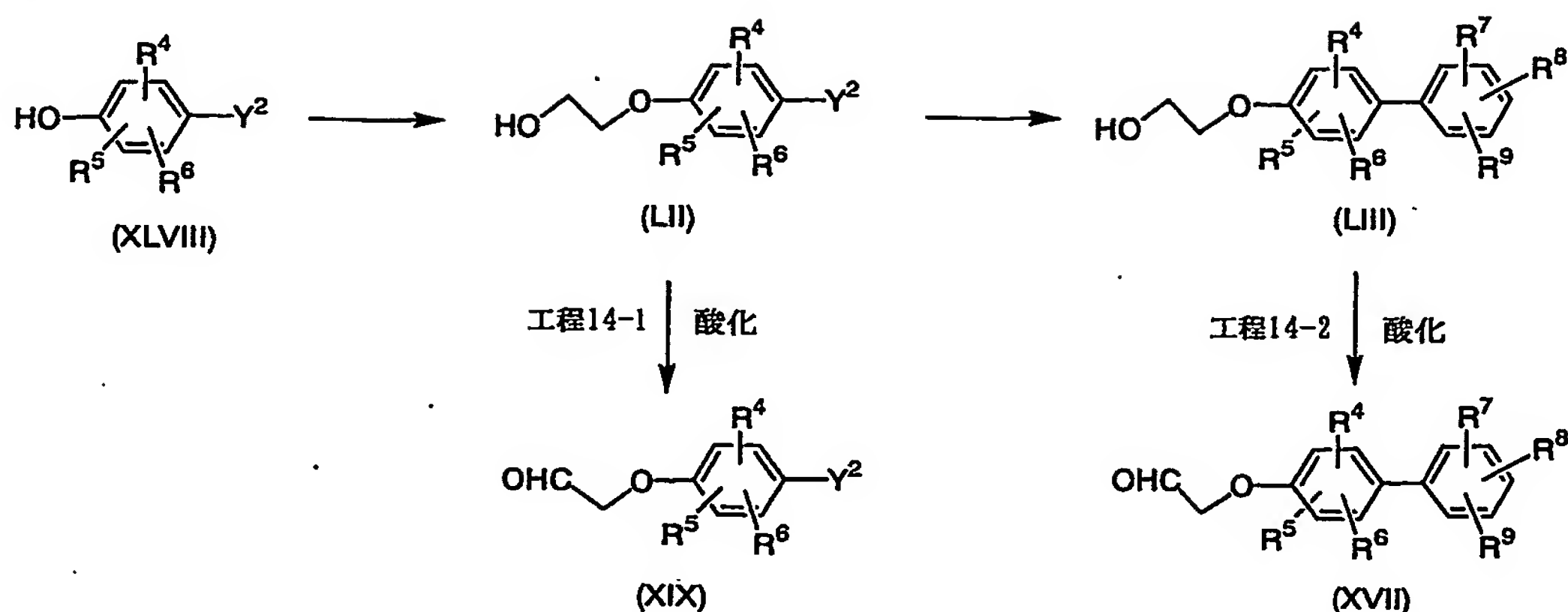
- 5 (式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{30} 、 X^1 および Y^2 は前記定義の通りである)

工程 13-1 および 13-2

- 10 フェノール誘導体 (XLVIII) とアルキル化剤 (LI) とを、不活性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなど) 中、塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど) の存在下に反応させ、得られるフェノキシ酢酸エステルを、常法に従って加水分解することにより、化合物 (XXVI) が得られる。同様にして、化合物 (L) とアルキル化剤 (LI) とを反応させ、続いて加水分解することにより化合物 (XXII) が得られる。

- 15 スキーム 3 において用いられる出発原料のうち、アルデヒド誘導体 (XVII) および (XIX) はスキーム 14 または 15 に示す方法により製造することができる。

スキーム 14



(式中、 $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ および Y^2 は前記定義の通りである)

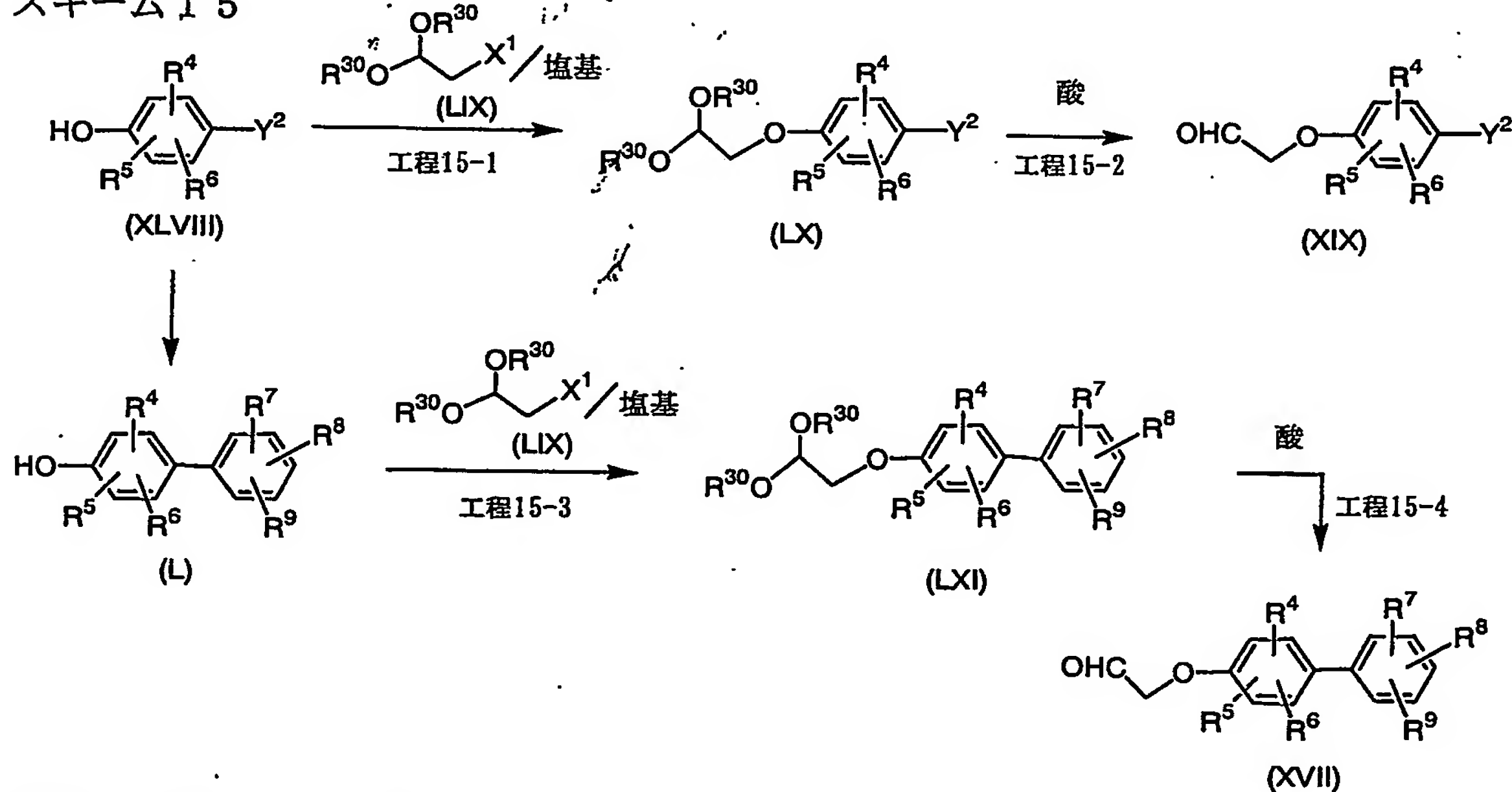
工程 14-1 および 14-2

アルコール誘導体 (LII) を、不活性溶媒 (例えば、塩化メチレンなど) 中、適切な酸化剤にて酸化することにより、アルデヒド誘導体 (XIX) が得られる。

- 5 このような酸化剤としては、例えば、Swern酸化反応として当業者に周知の酸化剤 (オキサリルクロリド/ジメチルスルホキシド)、あるいは1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3 (1H)-オンなどが挙げられる。同様にしてアルコール誘導体 (LIII) を酸化することにより、アルデヒド誘導体 (XVII) が得られる。

10

スキーム 15



(式中、 $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{30}, X^1$ および Y^2 は前記定義の通り)

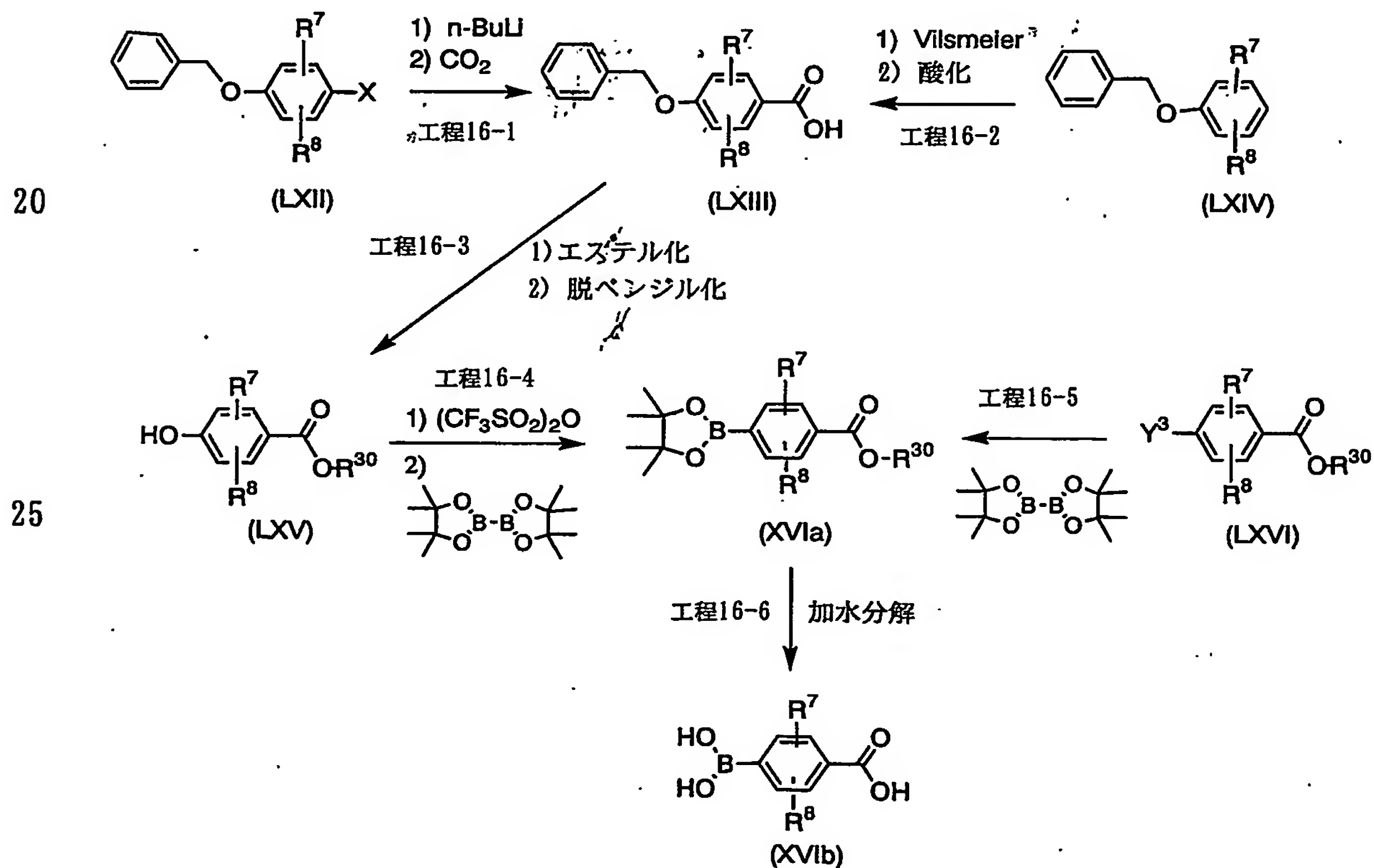
りである)

工程 15-1 ~ 15-4

フェノール誘導体 (XLVIII) とアルキル化剤 (LIX) とを、不活性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなど) 中、塩基 (例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど) の存在下に反応させることにより、化合物 (LX) が得られる。続いて化合物 (LX) のアセタール基を、常法に従って酸を用いて加水分解することにより、アルデヒド誘導体 (XIX) が得られる。同様にしてフェノール誘導体 (L) とアルキル化剤 (LIX) とを反応させ、続いてアセタール基を加水分解することによりアルデヒド誘導体 (XVII) が得られる。

スキーム 2 ~ 5、9 および 10 において用いられる出発原料のうち、ボロン酸誘導体 (XVI) は市販の試薬を用いるか、または常法に従って合成することができる。ボロン酸誘導体 (XVI) のうち、化合物 (XVIa) および (XVIb) はスキーム 16 に示す方法により製造することができる。

スキーム 16



(式中、 R^7 、 R^8 、 R^{30} および X は前記定義の通りであり、 Y^3 は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す)

工程 16-1 ~ 16-3

アリールハライド誘導体 (LXII) を、常法に従って、不活性溶媒 (例えば、テ
5 トラヒドロフランなど) 中、 n -ブチルリチウムを用いてリチオ化した後、二酸化
炭素と反応させることにより安息香酸誘導体 (LXIII) が得られる。また、安息
香酸誘導体 (LXIII) は以下のような反応によっても得られる。すなわち、化合
物 (LXIV) を、常法に従って、Vilsmeier 反応 (例えば、 N -メチルホルムアミ
10 リド/オキシ塩化リンを用いて) によりホルミル化した後、適切な溶媒 (例えば
、 $tert$ -ブチルアルコール、2-メチル-2-ブテンなど) 中、適切な酸化剤 (例
えば、亜塩素酸ナトリウムなど) を用いて酸化することにより、安息香酸誘導
体 (LXIII) が得られる。次にこの化合物 (LXIII) は、常法に従って、エステル
化および脱ベンジル化を行うことにより、安息香酸エステル誘導体 (LXV) に変
換することができる。

15 工程 16-4 および 16-5

化合物 (LXV) のフェノール性水酸基を、不活性溶媒 (例えば、塩化メチレン
など) 中、塩基 (例えば、ピリジンなど) の存在下、トリフルオロメタンスルホ
ン酸無水物と反応させることにより、トリフルオロメタンスルホン酸エステルが
得られる。このトリフルメタンスルホン酸エステルを、不活性溶媒 (例えば、 N
20 、 N -ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサンなど) 中、パラジウム触媒 (例
えば、[ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムなど)
、塩基 (例えば、酢酸カリウムなど) および必要に応じて触媒量の配位子 (例
えば、ジフェニルホスフィノフェロセンなど) の存在下、ビス(ピナコラート)
ジボロンと反応させることにより、ボロン酸エステル (XVIa) が得られる。また
25 、ボロン酸エステル (XVIa) は、化合物 (LXVI) とビス(ピナコラート)ジボロ
ンとを同様に反応させることによっても得られる。

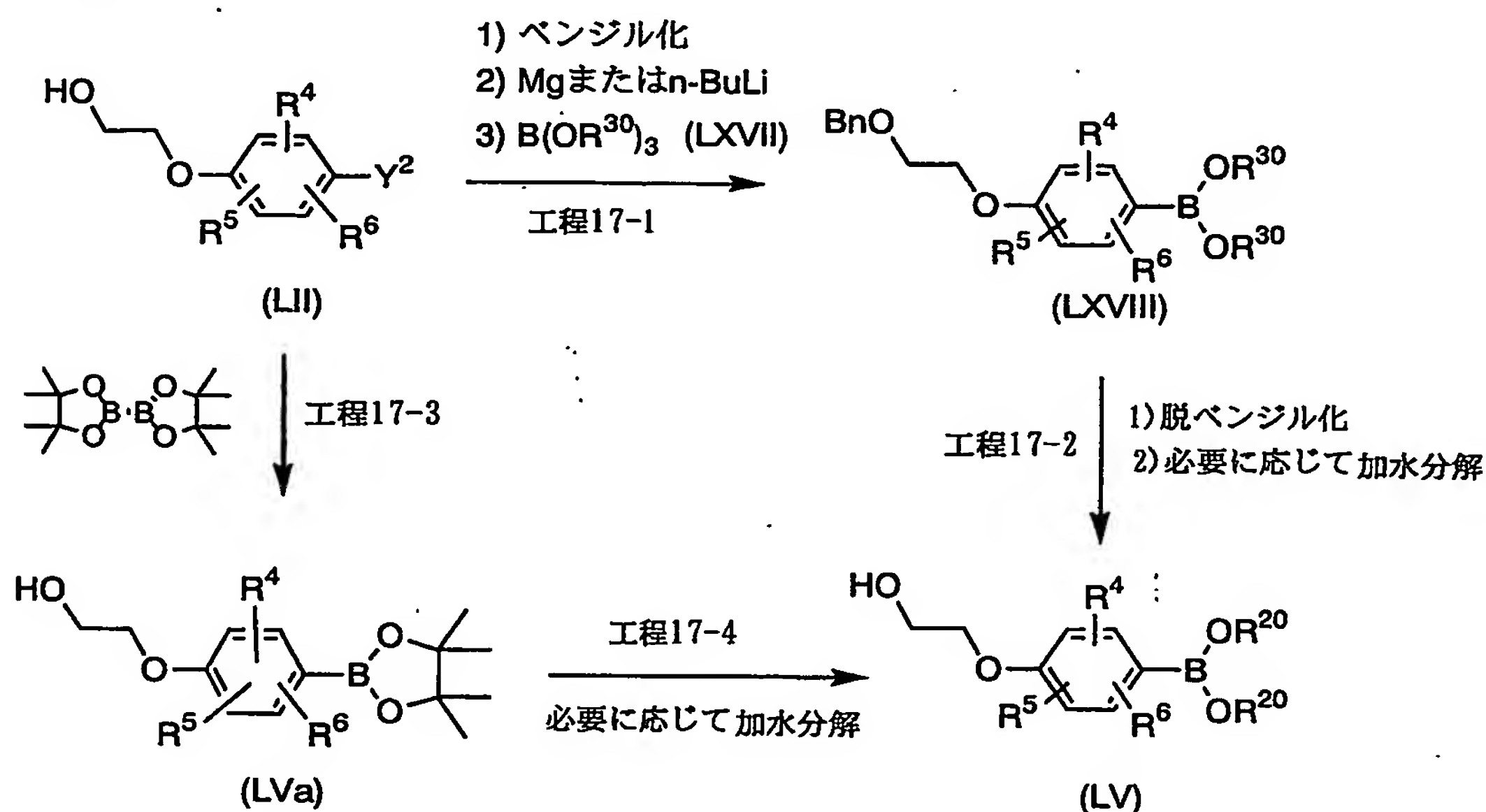
工程 16-6

ボロン酸エステル (XVIa) は、常法に従って、ボロン酸エステル基を、必要に
応じてメタ過ヨウ素酸ナトリウムの存在下に、酸 (例えば、酢酸など) を用いて

加水分解し、続いてカルボン酸エステル基をアルカリ水溶液を用いて加水分解することにより、ボロン酸誘導体 (XVIb) へ変換することができる。

スキーム 11 において用いられる化合物 (LV) は、スキーム 17 に示す方法によっても製造することができる。

スキーム 17



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{20} 、 R^{30} 、 Y^2 およびBnは前記定義の通りである)

工程 17-1 および 17-2

化合物 (LII) を、塩基 (例えば、水素化ナトリウムなど) の存在下にベンジルハライド (例えば、ベンジルブロミドなど) を用いてベンジル化することにより、ベンジルーテル化合物が得られる。このベンジルーテル化合物を、常法に従って、Grignard試薬またはリチウム化合物に変換後、ホウ酸エステル (LXVII) と反応させることにより化合物 (LXVIII) が得られる。化合物 (LXVIII) は、常法に従って脱ベンジル化し、必要に応じて加水分解することにより化合物 (LV) へ変換することができる。

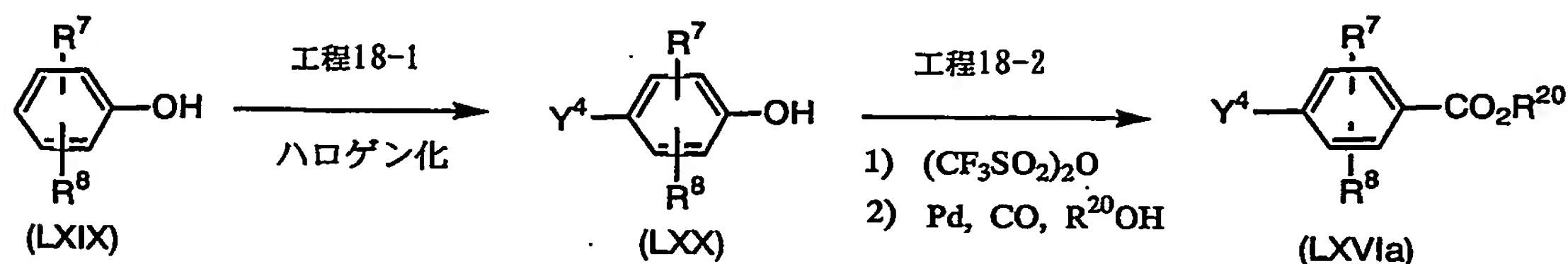
15 工程 17-3 および 17-4

また化合物 (LV) は以下のような反応によっても得られる。すなわち、化合物 (LII) とビス (ピナコラート) ジボロンとを、工程 16-4 と同様にして反応させることにより化合物 (LVa) が得られる。続いて、化合物 (LVa) は、必要に

応じて、常法に従って加水分解することにより化合物 (LV) へ変換することができる。

スキーム 16 において用いられる出発原料のうち、化合物 (LXVIa) はスキーム 18 に示す方法により製造することができる。

スキーム 18



(式中、R⁷、R⁸およびR²⁰は前記定義の通りであり、Y⁴は塩素原子または臭素原子を表す)

工程 18-1

フェノール誘導体 (LXIX) を、適切な溶媒中、ハロゲン化剤を用いてハロゲン化することにより化合物 (LXX) が得られる。当該反応に使用できる溶媒としては、例えば、硫酸などの無機酸類、酢酸などの有機カルボン酸類、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。ハロゲン化剤としては、例えば、臭素、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、臭化水素酸/ジメチルスルホキシドなどが使用される。

工程 18-2

続いて化合物 (LXX) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物とを反応させることによりトリフルオロメタンスルホン酸エステルが得られる。このトリフルオロメタンスルホン酸エステルを、不活性溶媒中、ホスフィン配位子、パラジウム触媒および塩基の存在下に、一酸化炭素およびR²⁰OHと反応させることにより化合物 (LXVIa) が得られる。本反応に使用できる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。ホスフィン配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンなどが挙げられる。パラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウムなどが挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミンなどが挙げられる。

上記に示したスキームは、本発明の化合物またはその製造中間体を製造するためのいくつかの例示であり、当業者には容易に理解され得るようにこれらのスキームの様々な改変が可能である。

- 5 本発明の一般式（I）で表される化合物、および当該化合物を製造するために使用される中間体は、必要に応じて、当該分野の当業者には周知の単離・精製手段である溶媒抽出、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィーなどの操作を行うことにより、単離・精製することができる。
- 10 このようにして製造される本発明の化合物は、脂肪の分解作用および／または熱産生促進作用を有するので肥満症の治療または予防剤として有用である。また、本発明の化合物は、必要に応じて、 β_3 -アドレナリン受容体作動薬以外の抗肥満薬と組み合わせて使用することができる。このような抗肥満薬としては、例えば、食欲抑制剤が挙げられる。当該食欲抑制剤としては、例えば、モノアミン
- 15 再取り込み阻害剤、セロトニン作動薬、ドーパミン作動薬、ニューロペプチドYアンタゴニスト、レプチン、またはCCK-A（コレシストキニン-A）アゴニストが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるモノアミン再取り込み阻害剤としては、例えば、シブトラミン、ミルナシプラン、デュロキセチンおよびペンラファキシンなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用
- 20 されるセロトニン作動薬としては、例えば、フェンフルラミンおよびデキスフェンフルラミンなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるドーパミン作動薬は、例えば、プロモクリプチンなどである。本発明の化合物と組み合わせて使用されるニューロペプチドYアンタゴニストとしては、例えば、CP-671906-01およびJ-115814などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるレプチンとしては、例えば、ヒト遺伝子組換え型レ
- 25 プチンなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるCCK-Aアゴニストとしては、例えば、GW-7178およびSR-146131などが挙げられる。

また、本発明の化合物は、血糖降下作用を有し、さらにはインスリン抵抗性改

善作用を有するので糖尿病、特にⅠⅠ型糖尿病、および糖尿病に起因する疾患の治療または予防剤として有用である。また、本発明の化合物は、必要に応じて、 β_3 -アドレナリン受容体作動薬以外の抗糖尿病薬と組み合わせて使用することができる。このような抗糖尿病薬としては、例えば、 α -グリコシダーゼ阻害剤、インスリン感受性増強剤、インスリン製剤、インスリン分泌促進剤、ビッグアニ
5 イド、グルカゴン様ペプチド-1、DPPⅣ阻害剤、およびSGLT阻害剤が挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用される α -グリコシダーゼ阻害剤の具体例としては、例えば、アカルボース、ミグリトールおよびボグリボースなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるインスリン感受性
10 増強剤の具体例としては、例えば、ピオグリタゾン、ロジグリタゾン、エングリタゾン、ダルグリタゾン、イザグリタゾン、MCC-555、GI-262570、およびJTT-501などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるインスリン製剤としては、例えば、遺伝子工学的に合成されたヒトインスリン、およびウシ、ブタの膵臓から抽出されたインスリンなどが挙げられる。
15 本発明の化合物と組み合わせて使用されるインスリン分泌促進剤の具体例としては、例えば、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、グリピシドおよびグリクラシドなどのスルホニルウレア剤、ならびにミチグリニド (KAD-1229)、ナテグリニド (AY-4166) およびグリメピリド (Hoe 490) などが挙げられる。本発明の化合物と組
20 み合わせて使用されるビッグアニドの具体例としては、例えば、フェンホルミン、メトホルミンおよびブトホルミンなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) としては、例えば、GLP-1 (1-36) アミド、GLP-1 (7-36) アミドおよびGLP-1 (7-37) などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるD
25 PPⅣ (dipeptidyl peptidase Ⅳ) 阻害剤の具体例としては、例えば、P-32/98、およびNVP-DPP-728などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるSGLT (Na-dependent glucose cotransporter) 阻害剤としては、例えば、WO 01/16147、WO 01/68660、WO 01/27128、WO 01/74834、WO 01/74835、WO 02/288

72、WO02/44192、WO02/53573、WO02/64606、WO02/68439、WO02/68440、WO02/98893、EP850948、JP12/080041、JP11/21243、JP09/188625に開示されたSGLT阻害剤が挙げられる。

- 5 また、本発明の化合物は、血清トリグリセリド低下作用および／またはコレステロール低下作用を有するので高脂血症の治療または予防剤として有用である。また、本発明の化合物は、必要に応じて、 β_3 -アドレナリン受容体作動薬以外の抗高脂血症用剤と組み合わせて使用することができる。このような抗高脂血症用剤としては、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、フ
- 10 ィブレート剤、MTP阻害剤、CETP阻害剤およびACAT阻害剤が挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるHMG-CoA還元酵素阻害剤の具体例としては、例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチンおよびニスバスタチンなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用される陰イオン交換樹脂の具体例としては、例
- 15 えば、コレスチラミンおよびコレスチポールなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるフィブレート剤の具体例としては、例えば、ペザフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、シンフィブラート、シプロフィブラートおよびクリノフィブラートなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるMTP (microsomal triglyceride transfer protein)阻害剤とし
- 20 ては、例えば、BMS-201038、BMS-212122、およびR-103757などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるCETP (cholesteryl ester transfer protein)阻害剤の具体例としては、例えば、CETi-1、JTT-705、およびCP-529414などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるACAT (acyl-CoA:cholesterol 0-acyl
- 25 transferase)阻害剤の具体例としては、例えば、アバシミベ (CI-1011)、およびエフルシミベ (F-12511)などが挙げられる。

また、本発明の化合物は、脳における β_3 -アドレナリン受容体の刺激により抗うつ作用を示すのでうつ病の治療または予防剤として有用である。

また、本発明の化合物は、膀胱排尿筋を弛緩させ、膀胱用量を増加させる作用を

有するので排尿障害(例えば、神経性頻尿症、神経因性膀胱機能障害、夜間頻尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣、慢性膀胱炎、慢性前立腺炎、前立腺肥大などにおける頻尿症、尿失禁など)の治療または予防剤として有用である。また、本発明の化合物は、必要に応じて、 β_3 -アドレナリン受容体作動薬以外の排尿障害治療薬と組み合わせて使用することができる。このような排尿障害治療薬としては、例えば、抗コリン剤、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト、NK₁アンタゴニストおよびカリウムチャネルオープナーが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用される抗コリン剤の具体例としては、例えば、オキシブチニン、プロピペリン、トルテリジンなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用される α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニストの具体例としては、例えば、タムスロシン、ウラピジル、ナフトピジルおよびシロドシン(KMD-3213)などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるNK₁(Neurokinin 1)アンタゴニストの具体例としては、例えば、TAK-637などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるカリウムチャネルオープナーの具体例としては、例えば、KW-7158などが挙げられる。

また、本発明の化合物は、腸管運動の抑制作用を有するので消化管機能亢進に由来する疾患(例えば、食道アカラシア、胃炎、胆嚢炎、膵炎、腹膜炎、感染性腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、大腸憩室炎、単純性下痢など)の治療または予防剤として有用である。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ製剤学的に公知の手法により、適切な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解することにより調剤することができる。

一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の投与量は、

患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり約0.01mg～約100mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり約0.003mg～約30mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。

- 5 本発明の一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と、 β_3 -アドレナリン受容体作動薬以外の抗肥満薬、抗糖尿病剤、抗高脂血症用剤および排尿障害治療薬から選択される少なくとも1種とを組み合わせる医薬は、これらの有効成分と一緒に含有する製剤、またはこれらの有効成分の各々を別々に製剤化した製剤として投与することができる。別々に製剤化した場合、それらの製剤を別々にまたは同時に投与することができる。また、別々に製剤化した場合、それらの製剤を使用時に希釈剤などを用いて混合し、同時に投与することができる。

- 15 本発明の前記一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩と、 β_3 -アドレナリン受容体作動薬以外の抗肥満薬、抗糖尿病剤、抗高脂血症用剤および排尿障害治療薬から選択される少なくとも1種とを組み合わせる医薬において、薬剤の投与量は、患者の年齢、性別、および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせなどにより、適宜選択することができる。

- 20 本発明の一般式（I）で表される化合物は、ヒト β_3 -アドレナリン受容体に対して強力な刺激作用を有する。また本発明の化合物は、 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用に比べて軽微な β_1 -および/または β_2 -アドレナリン受容体刺激作用しか示さないもので、肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排尿障害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の治療または予防剤として好適である。

25

〔発明を実施するための最良の形態〕

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの内容に限定されるものではない。

以下の実施例において、LC/MS分析はWaters 2795-ZQ400

0 システムを用い、下記の条件で行った。

カラム： 資生堂CAPCELL PAK C18 UG120, 1.5mm×35mm

グラジエント： リニアグラジエント 10mM 酢酸アンモニウム水溶液／メタノール

5 = 90 : 10 - 10 : 90 8分間

流速： 0.7 mL/min.

検出器： UV 254 nm

参考例 1

10 N- { 5 - [(1 R, 2 S) - 2 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル] - 2 - ペンジルオキシフェニル } メタンスルホンアミド

工程 1

2, 2, 2 - トリフルオロ - N - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アセトアミド

15 (一) - 4 - ヒドロキシノルエフェドリン (90 g) とトリフルオロ酢酸エチル (96 mL) のエタノール (543 mL) 懸濁液を室温下に4時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、表題化合物 (128 g) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm : 1.12 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.85-3.90 (1H, m), 4.45 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.68 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.10 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.23 (1H, br)

工程 2

25 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロフェニル) - 1 - メチルエチル] アセトアミド

2, 2, 2 - トリフルオロ - N - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチル] アセトアミド (26.9 g) の酢酸 (85 mL) 溶液に、室温攪拌下、70%硝酸 (6.78 mL) を滴下し、同温度にて15分間攪拌した。反応混合物を氷水 (500 mL) 中に注加し、酢

酸エチルを加え、有機層を分離後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）にて精製し、表題化合物（33.5 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.09 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.43 (1H, br), 4.20-4.35 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 6.55-6.65 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=8.7, 2.2\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 10.56 (1H, br)

10 工程3

N-[(1S, 2R)-2-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド
2, 2, 2-トリフルオロ-N-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-1-メチルエチル]アセトアミド
15 (55 g)と炭酸カリウム(36.8 g)のN, N-ジメチルホルムアミド(529 mL)懸濁液に、室温攪拌下、ベンジルブロミド(22 mL)を加え、60℃にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、表題化合物(73 g)を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.07 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.70 (1H, br), 4.20-4.30 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 5.24 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30-7.55 (6H, m), 7.88 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

工程4

25 N-[(1S, 2R)-2-(3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド
N-[(1S, 2R)-2-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド
(73 g)のエタノール(487 mL)溶液に、室温攪拌下、塩化アンモニウム

(29 g) の水 (133 mL) 溶液を加え、続いて氷冷撹拌下に亜鉛粉末 (95 g) を10分間かけて加えた。得られた灰色懸濁液を15分間かけて70℃に昇温し、同温度にて1時間撹拌後、不溶物を濾去した。得られた濾液を減圧下に濃縮し、残留物に酢酸エチルと水を加え、再度、不溶物を濾去した。得られた濾液より有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、表題化合物 (62 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.06 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.88 (2H, br), 4.20-4.30 (1H, m), 4.76 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 5.06 (2H, s), 6.64 (1H, dd, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.71 (1H, br), 6.81 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.30-7.45 (5H, m)

工程5

N-[(1S, 2R)-2-(4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

N-[(1S, 2R)-2-(3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (62 g) とピリジン (34 mL) の酢酸エチル (558 mL) 溶液に、室温撹拌下、メタンスルホニルクロリド (14 mL) を滴下し、40℃にて1時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離後、1 mol/L 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を再結晶 (n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (42 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.11 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.60 (1H, br), 2.91 (3H, s), 4.20-4.30 (1H, m), 4.85 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 5.11 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.81 (1H, br s), 7.01 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 7.35-7.45 (5H, m), 7.53 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

工程6

N-{5-[(1R, 2S)-2-アミノ-1-ヒドロキシプロピル]-2-ベンジルオキシフェニル} メタンスルホンアミド

N-[(1S, 2R)-2-(4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド (5.5 g) のメタノール (100 mL) 溶液に、室温下に 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (6.3 mL) を加えた後、加熱還流下に 5.5 時間撹拌した。放冷後、反応混合物に 2 mol/L 塩酸 (15.7 mL) を加え、減圧下に溶媒を留去後、残留物をアミノプロピル化シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: エタノール) にて精製し、表題化合物 (3.5 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 1.04 (3H, d, J=6.5Hz), 2.87 (3H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 4.37 (1H, d, J=5.7Hz), 5.19 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=8.5Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.5, 2.1Hz), 7.25-7.45 (4H, m), 7.48 (2H, d, J=7.5Hz)

参考例 2

15 2-ベンジルオキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸ベンジル

4-ベンゾイルオキシ-2-ヒドロキシ安息香酸ベンジル (2.23 g) と炭酸セシウム (2.29 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 混合液に、室温撹拌下、ベンジルブロミド (0.80 mL) を加え、50℃にて 3 時間
20 撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を 中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1) にて精製し、4-ベンゾイルオキシ-2-ベンジルオキシ安息香酸ベンジル (2.87 g) を得た。

25 4-ベンゾイルオキシ-2-ベンジルオキシ安息香酸ベンジル (2.80 g) のメタノール/テトラヒドロフラン (1/1, 20 mL) 混合溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (6.39 mL) を加え、室温にて 5 時間撹拌した。反応混合物に 2 mol/L 塩酸 (6.39 mL) を加え、減圧下に溶媒を留去後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水

硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）にて精製し、2-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル（0.859 g）を得た。

- 5 2-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル（0.400 g）およびピリジン（0.111 mL）のジクロロメタン（1.5 mL）溶液に、氷冷撹拌下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（0.221 mL）を加えた。室温にて30分間撹拌した後、反応混合物を1 mol/L塩酸-酢酸エチル混合液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝6／1）にて精製し、2-ベンジルオキシ-4-トリフルオロメタンスルホンニルオキシ安息香酸ベンジル（0.555 g）を得た。
- 10

- 2-ベンジルオキシ-4-トリフルオロメタンスルホンニルオキシ安息香酸ベンジル（0.555 g）、ビス（ピナコラート）ジボロン（0.333 g）、[ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（0.0261 g）、ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（0.0198 g）および酢酸カリウム（0.35 g）の1,4-ジオキサン（8 mL）混合液を100℃にて12時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルパッドで濾過（溶出溶媒：酢酸エチル）し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）にて精製し、表題化合物（0.243 g）を得た。
- 15
- 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.35 (12H, s), 5.19 (2H, s), 5.33 (2H, s), 7.28-7.39 (8H, m), 7.41-7.49 (4H, m), 7.82 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$)

25

参考例 3

2-ヒドロキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸

2-ベンジルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ

オキサボロラン-2-イル)安息香酸ペンジル (0.243 g) のメタノール(6 mL) / テトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に、室温アルゴン雰囲気下、10%パラジウム-炭素 (0.05 g) を加え、室温水素雰囲気下にて3時間撹拌した。触媒を濾去後、減圧下に溶媒を留去し、表題化合物 (0.146 g) を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.37 (12H, s), 7.33 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 10.40 (1H, br)

参考例 4

4-ブロモ-2-(N, N-ジメチルアミノ) フェノール

10 2-アミノ-4-ブロモフェノール (2.27 g) と37%ホルムアルデヒド水溶液 (9.55 mL) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (15.38 g) を氷冷下に加え、室温下に終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で分配後、水層を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。

15 減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) にて精製し、表題化合物 (2.24 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.64 (6H, s), 6.81 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=2.3, 8.5\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)

20

参考例 5

4-ブロモ-2-イソプロピルフェノール

2-イソプロピルフェノール (3.0 g) の酢酸 (30 mL) / ジメチルスルホキシド (15 mL) 混合液に、48%臭化水素酸 (15 mL) を室温にて滴下し、30分間撹拌した。反応混液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、表題化合物 (4.62 g) を得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.24 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.17 (1H,

septet, $J=6.9\text{Hz}$), 4.83 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=2.5, 8.4\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)

参考例 6

5 対応するフェノールを用い、参考例 5 とほぼ同様にして以下の化合物を得た。

4-ブロモ-2-エチルフェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.60 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)

10

4-ブロモ-2-プロピルフェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.55-1.70 (2H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 6.64 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)

15

4-ブロモ-2-sec-ブチルフェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.21 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.55-1.70 (2H, m), 2.85-2.90 (1H, m), 6.63 (1H, m), 7.15 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)

20

4-ブロモ-2-tert-ブチルフェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (s, 9H), 4.89 (1H, br s), 6.55 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)

25 4-ブロモ-2-シクロペンチルフェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.50-2.10 (8H, m), 3.12-3.25 (1H, m), 4.84 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)

4-ブロモ-3-エチルフェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.69 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 4.85 (1H, br s), 6.55 (1H, dd, $J=8.6, 3.0\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

5

4-ブロモ-3-プロピルフェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.98 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.58-1.69 (2H, m), 2.61-2.66 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J=8.6, 3.0\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

10

4-ブロモ-3-イソプロピルフェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.30 (1H, septet, $J=6.9\text{Hz}$), 4.86 (1H, br s), 6.55 (1H, dd, $J=8.6, 3.0\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

15

参考例 7

4-ブロモ-2-イソプロピル安息香酸

4-ブロモ-2-イソプロピルフェノール (0.5 g)、ピリジン (0.28 mL) の塩化メチレン (5 mL) 混合液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.469 mL) を氷冷下に加え、10分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと1mol/L塩酸の混液中に注ぎ、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジエチルエーテル/n-ヘキサン=1/10) にて精製し、トリフルオロメタンスルホン酸4-
20
25
ブロモ-2-イソプロピルフェニル (0.705 g) を得た。

トリフルオロメタンスルホン酸4-ブロモ-2-イソプロピルフェニル (0.705 g)、酢酸パラジウム (0.0228 g)、1,3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (0.0419 g) およびトリエチルアミン (0.628 mL) のメタノール (6 mL) /ジメチルスルホキシド (9 mL) 混合物を、一酸

化炭素雰囲気下 55℃にて終夜撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジエチルエーテル／n-ヘキサン＝1／10）にて精製し、4-ブロモ-2-イソプロピル安息香酸メチル（0.355 g）を得た。

4-ブロモ-2-イソプロピル安息香酸メチル（0.41 g）と水酸化リチウム一水和物（0.669 g）の水（1 mL）／1, 4-ジオキサン（3 mL）混液を、室温にて5日間撹拌した。反応混合物に2 mol/L塩酸（10 mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去し、得られた残留物を酢酸エチル／n-ヘキサンから再結晶し、表題化合物（0.276 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.69 (1H, septet, $J=6.9\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=2.1, 8.3\text{Hz}$), 7.58-7.61 (2H, m), 13.10 (1H, br s)

15 参考例 8

対応するブロモフェノールを用い、参考例 7 とほぼ同様にして以下の化合物を得た。

4-ブロモ-2-エチル安息香酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.03 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 11.0 (1H, br)

4-ブロモ-2-プロピル安息香酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 0.99 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.60-1.70 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 7.42 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 11.0 (1H, br)

4-ブロモ-2-sec-ブチル安息香酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 0.86 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.25 (3H, d,

J=6.7Hz), 1.55-1.70 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.5, 1.9Hz), 7.52 (1H, d, J=1.9Hz), 7.80 (1H, d, J=8.5Hz), 11.5 (1H, br)

4-ブロモ-2-tert-ブチル安息香酸

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 7.35-7.45 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=1.7Hz), 10.5 (1H, br)

4-ブロモ-2-シクロペンチル安息香酸

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.45-1.68 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 1.93-2.05 (2H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.55-7.60 (2H, m), 13.12 (1H, br)

4-ブロモ-2-(N, N-ジメチルアミノ)安息香酸

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.81 (6H, s), 7.32 (1H, dd, J=1.9, 8.4Hz), 7.62 (1H, d, J=1.9Hz), 7.70 (1H, d, J=8.4Hz), 15.55 (1H, br)

2-アセチル-4-ブロモ安息香酸

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.90 (3H, s), 7.70-7.77 (3H, m)

4-ブロモ-3-エチル安息香酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, J=7.5Hz), 2.82 (2H, q, J=7.5Hz), 7.64 (1H, d, J=8.2Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.2, 2.3Hz), 7.97 (1H, d, J=2.3Hz), 11.5 (1H, br)

25

4-ブロモ-3-プロピル安息香酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.00 (3H, t, J=7.4Hz), 1.65-1.75 (2H, m), 2.75-2.80 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=8.4Hz), 7.76 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.94 (1H, d, J=2.1Hz), 11.0 (1H, br)

4-ブロモ-3-イソプロピル安息香酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.29 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.35-3.45 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 11.0 (1H, br)

4-ブロモ-2-メチルスルファニル安息香酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.47 (3H, s), 7.32 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

参考例 9

4-ベンジルオキシ-2-エトキシ安息香酸メチル

4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ安息香酸メチル (0.296 g) と炭酸カリウム (0.317 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.9 mL) 懸濁液に、室温攪拌下、ヨウ化エチル (0.137 mL) を加え、同温にて1.6時間、50℃にて1.4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、表題化合物 (0.293 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.45 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 4.07 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 5.09 (2H, s), 6.50-6.60 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 7.83 (1H, dd, $J=0.9, 7.9\text{Hz}$)

参考例 10

対応するフェノール誘導体とアルキルハライドを用い、参考例 9 と同様にして以下の化合物を得た。

4-ベンジルオキシ-2-メトキシ安息香酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.50-6.60 (2H, m), 7.25-7.45 (5H, m), 7.80-7.85 (1H, m)

4-ベンジルオキシ-2-イソプロポキシ安息香酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.35 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.52 (1H, septet, $J=6.0\text{Hz}$), 5.09 (2H, s), 6.50-6.60 (2H, m), 7.30-7.45 (5H, m), 7.75-7.85 (1H, m)

5

参考例 1 1

4-ベンジルオキシ-2-エチル安息香酸

4-ベンジルオキシ-1-ブロモ-2-エチルベンゼン (0.96 g) のテトラヒドロフラン (5.35 mL) 溶液に、 -78°C 撹拌下、 1.59mol/L ブチルリチウム- n -ヘキサン溶液 (2.28 mL) を加え、同温で1.5時間撹拌後、ドライアイス (33 g) にゆっくり注いだ。反応混合物にテトラヒドロフラン (2 mL) を加え、室温で40分間撹拌した。その混合物に水、トルエンおよびテトラヒドロフランを加え、分離した。有機層を 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で逆抽出し、先の水層と合わせ、濃塩酸を加えて $\text{pH}=3$ とした。その水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、表題化合物 (0.432 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.24 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.05 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 5.12 (2H, s), 6.84 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.30-7.50 (5H, m), 8.04 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

20

参考例 1 2

4-ヒドロキシ-2-イソプロピル安息香酸エチル

N -メチルホルムアニリド (9.92 g) およびオキシ塩化リン (11.3 g) の混合物を、室温下に30分間撹拌し、続いてベンジルオキシ-3-イソプロピルベンゼン (16.6 g) を加えた。反応混合物を室温下に終夜撹拌した後、氷を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、クルードの4-ベンジルオキシ-2-イソプロピルベンズアルデヒド (19.4 g) を得た。この4-ベンジルオキシ

25

ー2ーイソプロピルベンズアルデヒドとリン酸二水素カリウム（50.0 g）の
tert-ブチルアルコール（200 mL）および2-メチル-2-ブテン（1
00 mL）懸濁液に、亜塩素酸ナトリウム（33.2 g）の水（200 mL）溶
液を氷冷下に滴下した。反応混合物を室温下に3時間攪拌後、水を加え、不溶物
5 を濾去した。ろ液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸
マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、クルードの4-ベンジルオ
キシ-2-イソプロピル安息香酸（23.3 g）を得た。この4-ベンジルオキ
シ-2-イソプロピル安息香酸とヨウ化エチル（13.7 g）および炭酸カリウ
ム（15.2 g）のN,N-ジメチルホルムアミド（300 mL）懸濁液を、室
10 温下に30分間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルと水で分配し、有機層
を水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／n-ヘキサン
=1／5）にて精製し、4-ベンジルオキシ-2-イソプロピル安息香酸エチル
（16.8 g）を得た。この4-ベンジルオキシ-2-イソプロピル安息香酸エ
15 チルと10%パラジウム-炭素（0.1 g）のエタノール（100 mL）懸濁液
を、室温水素雰囲気下に30分攪拌した。触媒を濾去し、ろ液を減圧下に濃縮後、
得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル
／n-ヘキサン=1／5）にて精製し、表題化合物（1.1 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.37 (3H, t,
20 $J=7.1\text{Hz}$), 3.87 (1H, septet, $J=6.9\text{Hz}$), 4.32 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.19 (1H,
br), 6.66 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.76 (1H, d,
 $J=8.5\text{Hz}$)

参考例 13

25 4-ベンジルオキシ-2-エチル安息香酸エチル

4-ベンジルオキシ-2-エチル安息香酸（0.572 g）と炭酸カリウム
（0.617 g）のN,N-ジメチルホルムアミド（5.6 mL）懸濁液に、室
温攪拌下、ヨウ化エチル（0.268 mL）を加え、50℃にて1.5時間、室
温にて13時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層

を水、食塩水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して、表題化合物 (0.635 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.37 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.99 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 4.32 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 5.10 (2H, s),
5 6.81 (1H, dd, $J=2.5, 8.8\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.30-7.45 (5H, m), 7.90 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

参考例 1 4

4-ブロモフタル酸ジペンジル

10 対応するカルボン酸を用い、参考例 1 3 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 5.20 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.30-7.40 (10H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.83 (1H, dd, $J=0.6, 1.5\text{Hz}$)

参考例 1 5

15 2-エチル-4-ヒドロキシ安息香酸エチル

4-ペンジルオキシ-2-エチル安息香酸エチル (0.633 g) のエタノール (6.2 mL) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (0.227 g) を加え、室温水素雰囲気下にて1.2時間攪拌した。触媒を濾去し、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/8) にて精製して、表題化合物 (0.224 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.38 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.98 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 4.32 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.16 (1H, br s),
20 6.68 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

25

参考例 1 6

対応するペンジルエーテルを用い、参考例 1 5 と同様にして以下の化合物を得た。

2-エトキシ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.47 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.08 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.13-5.16 (1H, m), 6.39 (1H, dd, $J=2.4, 8.5\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

5 4-ヒドロキシ-2-メトキシ安息香酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.41 (1H, dd, $J=2.2, 8.5\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

4-ヒドロキシ-2-イソプロポキシ安息香酸メチル

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.37 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.52 (1H, septet, $J=6.0\text{Hz}$), 6.35-6.50 (2H, m), 7.70-7.80 (1H, m)

参考例 17

2-メトキシ-4-トリフルオロメタンスルホンルオキシ安息香酸

15 4-ヒドロキシ-2-メトキシ安息香酸メチル (2.02 g) およびピリジン (0.135 mL) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、氷冷撹拌下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.24 mL) を加えた。室温にて30分間撹拌した後、塩酸-酢酸エチル混合液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を
20 留去し、2-メトキシ-4-トリフルオロメタンスルホンルオキシ安息香酸メチル (3.49 g) を得た。

2-メトキシ-4-トリフルオロメタンスルホンルオキシ安息香酸メチル (3.49 g) と硫酸 (90%, 0.1 mL) の酢酸 (10 mL) - 水 (2 mL) の混合溶液を、加熱還流下に16時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル
25 で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残留物を再結晶 (再結晶溶媒: 酢酸エチル/ n -ヘキサン) により精製し、表題化合物 (1.25 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 4.12 (3H, s), 6.98 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=2.5, 8.7\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

参考例 18

参考例 17 と同様にして以下の化合物を得た。

2-エトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香酸

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.61 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.37 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

2-イソプロポキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香酸

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.53 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.86 (1H, septet, $J=6.0\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

参考例 19

- 15 3-メトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) 安息香酸エチル

バニリン酸エチル (1.00 g) とピリジン (0.454 mL) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、氷冷撹拌下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.944 mL) を加え、10 分間撹拌した。反応混合液を 1 mol/L 塩酸と酢酸エチル混液中に注ぎ、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/10) にて精製し、3-メトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香酸エチル (1.467 g) を得た。

- 25 3-メトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香酸エチル (0.657 g)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.559 g)、[ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (0.044 g)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (0.033 g) および酢酸カリウム (0.589 g) の 1, 4-ジオキサン (4 mL) 混合物を 80℃ にて 24 時間撹拌した。

反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／5）にて精製し、表題化合物（0.079 g）を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.36 (12H, s), 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=1.3, 7.6\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

参考例 20

- 10 対応するフェノール誘導体を用い、参考例 19 と同様にして以下の化合物を得た。

3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸エチル

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.37 (12H, s), 1.40 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.38 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.75-7.85 (2H, m)

3-クロロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸エチル

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.36-1.43 (15H, m), 4.38 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=1.6, 7.9\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$)

- 25 3, 5-ジメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.40 (12H, s), 2.43 (6H, s), 4.35 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.61 (2H, s)

2-エトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボ

ロラン-2-イル)安息香酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.35 (12H, s), 1.45 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 4.17 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 7.35-7.40 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

5

2-メトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボ
ロラン-2-イル)安息香酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.29 (12H, s), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.35 (1H, br s), 7.37 (1H, dd, $J=0.7, 7.6\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

10

2-イソプロピル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボ
ロラン-2-イル)安息香酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.29 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.35 (12H, s), 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.62 (1H, septet, $J=6.9\text{Hz}$), 4.36 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.60-7.65 (2H, m), 7.81 (1H, s)

15

2-エチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボ
ロラン-2-イル)安息香酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.24 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.36 (12H, s), 1.39 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.96 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 4.36 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.69 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

20

参考例 2 1

25 4-カルボキシ-2-メトキシフェニルボロン酸

3-メトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボ
ロラン-2-イル)安息香酸エチル (0.075 g) の水 (1 mL)、テトラ
ヒドロフラン (4 mL) 混液に、室温攪拌下、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (0.
157 g) を加えた。同温度にて10分間攪拌した後、2 mol/L塩酸 (0.

0.82 mL) を加え、更に室温下に2時間撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、4-エトキシカルボニル-2-メトキシフェニルボロン酸 (0.049 g) を得た。

- 5 4-エトキシカルボニル-2-メトキシフェニルボロン酸 (0.049 g) の水 (1 mL)、1,4-ジオキサン (1 mL) 混液に、水酸化リチウム-水和物 (0.092 g) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に2 mol/L 塩酸 (1.09 mL) を加え、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を水で洗浄し、表題化合物 (0.035 g) を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.84 (3H, s), 7.44 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=1.2, 7.5\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.91 (2H, s), 12.93 (1H, br)

参考例 2 2

- 15 対応するエステルを用い、参考例 2 1 と同様にして以下の化合物を得た。

4-カルボキシー-2-フルオロフェニルボロン酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.54 (1H, dd, $J=1.4, 9.5\text{Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=6.0, 7.6\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=1.4, 7.6\text{Hz}$), 8.44 (2H, br s), 13.23 (1H, br s)

20

4-カルボキシー-2-クロロフェニルボロン酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.52 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.77-7.87 (2H, m), 8.51 (2H, br s), 13.25 (1H, br s)

- 25 4-カルボキシー-3-エトキシフェニルボロン酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.10 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=0.6, 7.6\text{Hz}$), 7.45-7.50 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.20 (2H, br s), 12.46 (1H, br s)

4-カルボキシ-3-メトキシフェニルボロン酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.82 (3H, s), 7.39 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.22 (2H, br s), 12.53 (1H, br)

5

4-カルボキシ-3-イソプロピルフェニルボロン酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.20 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.65 (1H, septet, $J=6.9\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.16 (2H, br s), 12.83 (1H, br)

10

4-カルボキシ-3-エチルフェニルボロン酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.16 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.90 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=0.9, 7.6\text{Hz}$), 7.65-7.75 (2H, m), 8.15 (2H, br s), 12.78 (1H, br s)

15

参考例 23

4-カルボキシ-2, 6-ジメチルフェニルボロン酸

3, 5-ジメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸エチル (0.233 g) と酢酸 (0.2 mL) の水 (2 mL)、1, 4-ジオキサン (2 mL) 混合液を、75℃にて2日間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/5-1/3) にて精製し、4-エトキシカルボニル-2, 6-ジメチルフェニルボロン酸 (0.047 g) を得た。

25

4-エトキシカルボニル-2, 6-ジメチルフェニルボロン酸 (0.047 g) の水 (1 mL)、1, 4-ジオキサン (1 mL) 混液に、水酸化リチウム-水和物 (0.089 g) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に2 mol/L塩酸 (1.5 mL) を加え、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を水

で洗浄し、表題化合物 (0.023 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.31 (6H, s), 7.50 (2H, s), 8.28 (2H, s), 12.65 (1H, br)

5 参考例 24

4-ブロモ-2, 6-ジメチル安息香酸メチル

4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェノール (1.00 g) とピリジン (0.482 mL) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、氷冷撹拌下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.004 mL) を加えた。10分間撹拌後、反応混合液を1 mol/L塩酸と酢酸エチル混液中に注ぎ、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジエチルエーテル/n-ヘキサン=1/20) にて精製し、トリフルオロメタンスルホン酸4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル (1.439 g) を得た。

トリフルオロメタンスルホン酸4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル (1.439 g)、酢酸パラジウム (0.049 g)、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (0.089 g) およびトリエチルアミン (1.336 mL) のメタノール (10 mL)、ジメチルスルホキシド (15 mL) 混液を、一酸化炭素雰囲気下75℃にて終夜撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/5) にて精製し、表題化合物 (0.435 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.28 (6H, s), 3.90 (3H, s), 7.20 (2H, s)

参考例 25

4-ブロモ-2-(N, N-ジメチルアミノ) 安息香酸メチル

対応するフェノール誘導体を用い、参考例 24 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.86 (6H, s), 3.89 (3H, s), 6.94 (1H, dd, $J=1.9, 8.3\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

参考例 26

5 (2-アセチル-4-ブロモフェノキシ) 酢酸

5-ブロモ-2-ヒドロキシアセトフェノン (1.0 g)、炭酸カリウム (0.964 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 混合液に、プロモ酢酸エチル (0.619 mL) を加え、室温下に終夜撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、クルードの (2-アセチル-4-ブロモフェノキシ) 酢酸エチルを得た。この (2-アセチル-4-ブロモフェノキシ) 酢酸エチルをエタノール (5 mL) に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、1時間撹拌した。反応混合物に2 mol/L 塩酸 (7 mL) を加え酸性とし、飽和食塩水および酢酸エチルを加えた。有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を再結晶 (再結晶溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン) にて精製し、表題化合物 (0.851 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.67 (3H, s), 4.75 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=2.5, 8.9\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)

参考例 27

(4-ブロモ-2-ヒドロキシメチルフェノキシ) 酢酸

対応するプロモフェノールを用い、参考例 26 とほぼ同様にして表題化合物を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 4.52 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=2.6, 8.7\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$)

参考例 28

[2-イソプロピル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酢酸

4-ブロモ-2-イソプロピルフェノール (1.0 g)、炭酸カリウム (0.964 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 混合液に、プロモ酢酸ベンジル (0.882 mL) を加え、室温下に終夜撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジエチルエーテル/n-ヘキサン=1/10) にて精製し、(4-ブロモ-2-イソプロピルフェノキシ) 酢酸ベンジル (1.70 g) を得た。

(4-ブロモ-2-イソプロピルフェノキシ) 酢酸ベンジル (0.25 g)、ビス(ピナコラート) ジボロン (0.192 g)、[ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (0.0151 g)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (0.0114 g) および酢酸カリウム (0.203 g) の1, 4-ジオキサン (4 mL) 混合液を100℃にて24時間撹拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、不溶物を濾去後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し、[2-イソプロピル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ] 酢酸ベンジル (0.238 g) を得た。

[2-イソプロピル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ] 酢酸ベンジル (0.238 g) のエタノール (10 mL) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (0.05 g) を加え、室温水素雰囲気下に2時間撹拌した。触媒を濾去後、減圧下に溶媒を留去し、表題化合物 (0.156 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 1.23 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.33 (12H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 4.70 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=1.5, 8.3\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$)

参考例 29

[3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酢酸

対応するブロモフェノールを用い、参考例 28 と同様にして表題化合物を得た

5

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.28 (12H, s), 2.42 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.69 (1H, dd, $J=1.4, 8.2\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 12.94 (1H, br s)

10 参考例 30

4-カルボキシメトキシ-3-エトキシフェニルボロン酸

4-ブロモ-2-エトキシフェノール (1.694 g)、炭酸カリウム (1.618 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 混合液に、ブロモ酢酸エチル (1.038 mL) を加え、室温下に終夜撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジエチルエーテル/n-ヘキサン=1/10) にて精製し、(4-ブロモ-2-エトキシフェノキシ) 酢酸エチル (2.26 g) を得た。

15

20

(4-ブロモ-2-エトキシフェノキシ) 酢酸エチル (2.26 g)、ビス(ピナコラート)ジボロン (2.08 g)、[ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (0.164 g)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (0.124 g) および酢酸カリウム (2.195 g) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 混合液を、100℃にて24時間撹拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、不溶物を濾去後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1-5/1) にて精製し、[2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酢酸エチル (2.28 g) を得た。

25

[2-エトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]酢酸エチル(0.15g)のエタノール(1.0mL)溶液に、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(2.14mL)を加え、60℃で3時間撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、水相を分離後、酢酸エチルで洗浄し、2mol/L塩酸を加え酸性とした。酢酸エチルで抽出後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、表題化合物(0.066g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.20-1.40 (3H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.60-4.75 (2H, m), 6.75-7.45 (3H, m), 12.91 (1H, br)

参考例 3 1

(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェノキシ)酢酸エチル

4-ブロモ-2,6-ジメチルフェノール(1.0g)と炭酸カリウム(1.031g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)混合液に、プロモ酢酸エチル(0.662mL)を加え、80℃にて3時間撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/n-ヘキサン=1/10)にて精製し、表題化合物(1.29g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.36 (2H, s), 7.14 (2H, s)

参考例 3 2

対応するフェノール誘導体を用い、参考例 3 1と同様にして以下の化合物を得た。

(4-ブロモ-3,5-ジメチルフェノキシ)酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.37 (6H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.57 (2H, s), 6.65 (2H, s)

(4-ブロモ-2, 3-ジメチルフェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

5

(4-ブロモ-2-エチルフェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.20-1.35 (6H, m), 2.65 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=2.5, 8.6\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)

10

(4-ブロモ-2, 5-ジメチルフェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.22 (3H, s), 2.32 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.29 (1H, s)

15

(4-ブロモ-2, 3, 5-トリメチルフェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.40 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 6.52 (1H, s)

20

(4-ブロモ-2-メチルフェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.18 (3H, s), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.80 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.20-7.40 (2H, m)

25

(4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.93 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.42-7.50 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.89 (2H, s), 7.00-7.60 (3H, m)

5

(4-ブロモ-3-メチルフェノキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.30 (3H, s), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.76 (2H, s), 6.68-6.76 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

10

[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.33 (12H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.64 (2H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.75 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

15

[2, 6-ジメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.30-1.35 (15H, m), 2.30 (6H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.40 (2H, s), 7.48 (2H, s)

20

(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イルオキシ) 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.29 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.65 (2H, s), 4.82 (1H, br s), 6.88 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$)

25

4'-エトキシカルボニルメトキシビフェニル-4-カルボン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.15 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 4.13 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.51 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.41 (2H, d,

$J=8.8\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

参考例 3 3

2- (4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェノキシ) エタノール

- 5 (4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェノキシ) 酢酸エチル (0.782 g) の
テトラヒドロフラン (5 mL)、エタノール (5 mL) 混合液に、水素化ホウ素
ナトリウム (0.206 g) を加え、室温下に4時間攪拌した。反応混合物に水
を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫
10 酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ n -ヘキサン=1/2)
にて精製し、表題化合物 (0.645 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.08 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 2.26 (6H, s),
3.85-3.90 (2H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 7.15 (2H, s)

15 参考例 3 4

対応するフェノキシ酢酸エチル誘導体を用い、参考例 3 3と同様にして以下の
化合物を得た。

2- (4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ) エタノール

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.96 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.38 (6H, s),
3.90-4.00 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 6.67 (2H, s)

2- (4-ブロモ-2, 3-ジメチルフェノキシ) エタノール

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.93 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.23 (3H, s),
2.37 (3H, s), 3.95-4.00 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 6.61 (1H, d,
 $J=8.7\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

2- (4-ブロモ-2-エチルフェノキシ) エタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.19 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.63 (2H, q,
 $J=7.6\text{Hz}$), 3.95-4.00 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 6.71 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$),

7.20-7.30 (2H, m)

2- (4-ブロモ-2, 5-ジメチルフェノキシ) エタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.93 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.18 (3H, s),
5 2.34 (3H, s), 3.95-4.00 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 6.70 (1H, s), 7.28
(1H, s)

2- (4-ブロモ-2, 3, 5-トリメチルフェノキシ) エタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.94 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.21 (3H, s),
10 2.39 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.95-4.00 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 6.65
(1H, s)

2- (4-ブロモ-2-メチルフェノキシ) エタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.21 (3H, s), 3.94-4.08 (4H, m),
15 6.69 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.12-7.32 (2H, m)

2- (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) エタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.95-4.04 (2H, m), 4.08-4.16 (2H,
20 m), 6.82 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=2.5, 8.7\text{Hz}$), 7.51 (1H, d,
 $J=2.5\text{Hz}$)

2- (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) エタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.94-4.00 (2H, m), 4.08-4.16 (2H,
25 m), 6.87 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.15-7.30 (2H, m)

2- (4-ブロモ-3-メチルフェノキシ) エタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.36 (3H, s), 3.90-4.00 (2H, m),
4.00-4.10 (2H, m), 6.63 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$),
7.40 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

2-〔4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ〕エタノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.34 (12H, s), 2.01 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.90-4.00 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 6.91 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

2-〔2, 6-ジメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ〕エタノール

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.34 (12H, s), 2.15 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.30 (6H, s), 3.85-4.00 (4H, m), 7.50 (2H, s)

4'-(2-ヒドロキシエトキシ)ビフェニル-4-オール

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.65-3.75 (2H, m), 4.00 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.84 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.81 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

4'-(2-ヒドロキシエトキシ)ビフェニル-4-カルボン酸メチル

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.70-3.80 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.05 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.87 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

参考例 35

4'-(2-ヒドロキシエトキシ)ビフェニル-4-カルボン酸エチル

25 4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸エチル (2.262 g)、プロモ酢酸エチル (1.871 g) および炭酸カリウム (1.940 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 混合液を、60℃にて1時間攪拌した。反応混合物にジエチルアミン (6.820 g) を加え、更に室温にて30分間攪拌後、酢酸エチルと水で分配した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫

酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、クルードの4'-エトキシカルボニルメトキシビフェニル-4-カルボン酸エチル (3.06 g) を得た。

この4'-エトキシカルボニルメトキシビフェニル-4-カルボン酸エチルと水素化ホウ素ナトリウム (0.706 g) のテトラヒドロフラン (40 mL)、エ

- 5 タノール (10 mL) 混液を、60℃にて1時間攪拌した。反応混合物にメタノール (10 mL) を加え、更に室温にて30分間攪拌後、溶媒を減圧下に留去し、残留物を酢酸エチルと1mol/L塩酸で分配した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、表題化合物 (3.000 g) を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.41 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.00 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.10-4.20 (2H, m), 4.40 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.02 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.09 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

15 参考例 36

4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニルボロン酸

2-(4-ブロモフェノキシ)エタノール (2.25 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、室温攪拌下、水素化ナトリウム (60%鉱物油混合物) (0.500 g) を加え、20分間攪拌後、同温度にてベンジルプロ

- 20 ミド (1.42 mL) を加え、更に13時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/9) にて精製し、1-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-ブロモベンゼン (2.51 g)

- 25 を得た。

削状マグネシウム (0.134 g) と少量のヨウ素をテトラヒドロフラン (2 mL) に懸濁させ、滴下ロートに用意した1-(2-ベンジルオキシエトキシ)-4-ブロモベンゼン (1.54 g) の約1/10量を加えた。ヨウ素の色が消失するまで加熱下に還流した。熱源を外し、緩やかな還流下に、残りの1-(2

ーベンジルオキシエトキシ) - 4 - プロモベンゼンを滴下した。滴下完了後、反応混合物を 80℃にて 1 時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (5 mL) で希釈し、氷冷攪拌下、ホウ酸トリイソプロピル (1.385 mL) を加え、室温下に 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、更に室温下に 3 時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を、中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル / n-ヘキサン = 1 / 2) にて精製し、表題化合物 (0.811 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.80-3.90 (2H, m), 4.20-4.25 (2H, m), 4.65 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.45 (5H, m), 7.75 (2H, d, J=8.5Hz)

参考例 37

2 - [2 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ] エタノール

2 - (4 - プロモ - 2 - メチルフェノキシ) エタノール (5.43 g)、ビス (ピナコラート) ジボロン (6.56 g)、[ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (0.516 g)、ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (0.391 g) および酢酸カリウム (6.92 g) の 1, 4 - ジオキサン (50 mL) 混合液を、窒素雰囲気下 100℃にて 15 時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をバッチカラム (溶出溶媒: 酢酸エチル / n-ヘキサン = 1 / 1) に通した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を、中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル / n-ヘキサン = 1 / 4) にて精製し、表題化合物 (5.26 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33 (12H, s), 2.24 (3H, s), 3.94-4.03 (2H, m), 4.06-4.16 (2H, m), 6.76-6.86 (1H, m), 7.56-7.68 (2H, m)

参考例 38

参考例 37 と同様にして以下の化合物を得た。

2- [2-クロロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] エタノール

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33 (12H, s), 3.95-4.05 (2H, m),
5 4.13-4.23 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=8.1Hz), 7.66 (1H, dd, J=1.4, 8.2Hz),
7.81 (1H, d, J=1.1Hz)

2- [2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] エタノール

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33 (12H, s), 3.94-4.04 (2H, m),
4.13-4.23 (2H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.44-7.56 (2H, m)

2- [3-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] エタノール

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33 (12H, s), 2.52 (3H, s), 3.90-
4.00 (2H, m), 4.02-4.12 (2H, m), 6.64-6.80 (2H, m), 7.71 (1H, d,
J=7.8Hz)

参考例 39

20 4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-3', 5'-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸

2-(4-ブromo-2, 6-ジメチルフェノキシ) エタノール (0.645 g)、4-カルボキシフェニルボロン酸 (0.873 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.152 g)、フッ化セシウム (2.39
25 8 g)、1, 4-ジオキサン (7.5 mL)、エタノール (2.5 mL) および水 (1.5 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下 90℃ にて終夜攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキ

サン=1/1-2/1)にて精製し、表題化合物(0.292g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 2.36 (6H, s), 3.85-3.95 (4H, m), 7.33 (2H, s), 7.67 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

5 参考例 40

対応するアリールハライド誘導体を用い、参考例39と同様にして以下の化合物を得た。

4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-2', 6'-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸

10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 1.98 (6H, s), 3.85-3.90 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 6.72 (2H, s), 7.22 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.08 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

15 4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-2', 3', 6'-トリメチルビフェニル-4-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 1.91 (3H, s), 1.95 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.85-3.95 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 6.72 (2H, s), 7.20 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.07 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$)

20 4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-3', 5'-ジメチルビフェニル-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.37 (6H, s), 3.90-4.05 (4H, m), 7.29 (2H, s), 7.51 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.78 (1H, ddd, $J=1.2, 1.9, 7.8\text{Hz}$), 8.29 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$)

25

4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-3', 5'-ジメチルビフェニル-4-オール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.20 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.34 (6H, s), 3.90-4.00 (4H, m), 6.87 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.18 (2H, s), 7.42 (2H, d,

J=8.7Hz)

4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 3' , 5' - ジメチルピフェニル - 3 - オール

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.16 (1H, t, J=6.3Hz), 2.35 (6H, s), 3.90-4.00 (4H, m), 6.78 (1H, ddd, J=0.9, 2.5, 8.1Hz), 7.00-7.05 (1H, m), 7.12 (1H, ddd, J=0.9, 1.6, 7.6Hz), 7.22 (2H, s)

- 10 4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2' , 6' - ジメチルピフェニル - 4 - オール

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm : 1.97 (6H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 4.00-4.05 (2H, m), 6.66 (2H, s), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 6.89 (2H, d, J=8.6Hz)

- 15 1 - [4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2' , 6' - ジメチルピフェニル - 4 - イル] エタン - 1 - オン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.00 (6H, s), 2.02 (1H, t, J=6.4Hz), 2.65 (3H, s), 3.95-4.00 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 6.70 (2H, s), 7.24 (2H, d, J=8.5Hz), 8.01 (2H, d, J=8.5Hz)

20

参考例 4 1

[4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2' , 6' - ジメチルピフェニル - 4 - イル] 酢酸

- 25 1 - [4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2' , 6' - ジメチルピフェニル - 4 - イル] エタン - 1 - オン (0.75 g) とトリエチルアミン (0.556 mL) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に、塩化アセチル (0.226 mL) を加え、室温下に 20 分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／3－1／2)にて精製し、1-[4'-(2-アセトキシエトキシ)-2', 6'-ジメチルピフェニル-4-イル]エタン-1-オン(0.672 g)を得た。

1-[4'-(2-アセトキシエトキシ)-2', 6'-ジメチルピフェニル-4-イル]エタン-1-オン(0.672 g)とボロントリフロリドジエチルエーテル錯体(1.56 mL)のメタノール(2 mL)、塩化メチレン(20 mL)混合液に、氷冷撹拌下、四酢酸鉛(1.369 g)を加え、室温下に4時間撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2)にて精製し、[4'-(2-アセトキシエトキシ)-2', 6'-ジメチルピフェニル-4-イル]酢酸メチル(0.318 g)を得た。

[4'-(2-アセトキシエトキシ)-2', 6'-ジメチルピフェニル-4-イル]酢酸メチル(0.318 g)のエタノール(10 mL)溶液に、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)を加え、40℃にて1時間撹拌した。反応混合物に2 mol/L塩酸(2 mL)を加えた後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、表題化合物(0.292 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.01 (6H, s), 3.71 (2H, s), 3.95-4.00 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 6.68 (2H, s), 7.10 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$)

25 参考例 42

4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチルピフェニル-4-カルボン酸エチル

2-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エタノール(0.2 g)、4-ブロモ-3-メチル安

息香酸エチル (0.276 g)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.017 g)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] (0.013 g) およびリン酸三カリウム (0.643 g) の 1, 4-ジオキサン (5 mL) 混合液を、アルゴン雰囲気
 5 下 80℃ にて終夜撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン = 1/2) にて精製し、表題化合物 (0.136 g) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.03 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.32 (3H, s), 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.39 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20-7.30 (2H, m), 7.89 (1H, dd, $J=1.7, 7.9\text{Hz}$), 7.90-7.95 (1H, m)

15 参考例 43

対応するボロン酸エステルおよびアリールハライドもしくはアリールトリフレートを用い、参考例 42 と同様にして以下の化合物を得た。

3 - (N, N-ジメチルアミノ) - 4' - (2-ヒドロキシエトキシ) ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.09 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 2.91 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 7.00 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=1.6, 8.2\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)

25 4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 3, 5-ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.01 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.37 (6H, s), 3.92 (3H, s), 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 6.98 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21 (2H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

4' - (2-ヒドロキシエトキシ) ビフェニル-3, 4-ジカルボン酸ジペンジ
ル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.99 (1H, t, J=6.3Hz), 3.95-4.05
5 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 5.22 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.00 (2H, d,
J=8.8Hz), 7.30-7.40 (10H, m), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz), 7.68 (1H, dd, J=1.8,
8.2Hz), 7.80-7.90 (2H, m)

4' - (2-ヒドロキシエトキシ) -2-メトキシ-3', 5'-ジメチルビフ
10 エニル-4-カルボン酸ペンジル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.16 (1H, t, J=5.9Hz), 2.33 (6H, s),
3.87 (3H, s), 3.90-4.00 (4H, m), 5.39 (2H, s), 7.19 (2H, s), 7.30-7.50
(6H, m), 7.65 (1H, d, J=1.6Hz), 7.72 (1H, dd, J=1.6, 7.9Hz)

15 4' - エトキシカルボニルメトキシビフェニル-2, 4-ジカルボン酸ジエチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.08 (3H, t, J=7.1Hz), 1.32 (3H, t,
J=7.1Hz), 1.42 (3H, t, J=7.1Hz), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 4.29 (2H, q,
J=7.1Hz), 4.41 (2H, q, J=7.1Hz), 4.66 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz),
7.43 (1H, d, J=8.0Hz), 8.15 (1H, dd, J=1.9, 8.0Hz), 8.44 (1H, d,
20 J=1.9Hz)

4' - (2-ヒドロキシエトキシ) -2-メトキシビフェニル-4-カルボン酸
ペンジル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.01 (1H, t, J=6.6Hz), 3.87 (3H, s),
25 3.94-4.03 (2H, m), 4.11-4.17 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.98 (2H, d,
J=8.8Hz), 7.31-7.55 (8H, m), 7.66 (1H, d, J=1.6Hz), 7.74 (1H, dd, J=1.6,
7.9Hz)

4' - (2-ヒドロキシエトキシ) -3-イソプロピル-3', 5'-ジメチル

ビフェニル-4-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.16 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 2.37 (6H, s), 3.81 (1H, septet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.90-4.05 (4H, m), 4.37 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.25 (2H, s), 7.38
5 (1H, dd, $J=1.9, 8.2\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)

4'-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-エトキシビフェニル-4-カルボン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.49 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.85-3.95
10 (5H, m), 4.15-4.25 (4H, m), 4.65 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=1.6, 8.1\text{Hz}$), 7.25-7.40 (5H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

3-エトキシ-4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-3',5'-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.50 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.15 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 2.37 (6H, s), 3.85-4.05 (7H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=1.6, 8.1\text{Hz}$), 7.25 (2H, s), 7.84 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)
20

4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-イソプロピルビフェニル-4-カルボン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.00-2.05 (1H, m), 3.83 (1H, septet, $J=6.8\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.97-4.03 (2H, m),
25 4.12-4.17 (2H, m), 7.02 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=8.1, 1.9\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

4'-(2-ヒドロキシエトキシ)ビフェニル-4-カルボン酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.71-3.76 (2H, m), 4.05 (2H, t,

J=5.0Hz), 4.87 (1H, t, J=5.6Hz), 5.37 (2H, s), 7.06 (2H, d, J=8.9Hz), 7.34-7.44 (3H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.69 (2H, d, J=8.9Hz), 7.79 (2H, d, J=8.5Hz), 8.04 (2H, d, J=8.5Hz)

5 参考例 4 4

4' - (2-ヒドロキシエトキシ) ビフェニル-2, 4-ジカルボン酸ジエチル
対応するフェノキシ酢酸エステル誘導体を用い、参考例 3 3 と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.11 (3H, t, J=7.1Hz), 1.42 (3H, t, J=7.1Hz), 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.20 (4H, m), 4.42 (2H, q, J=7.1Hz), 6.97 (2H, d, J=8.7Hz), 7.43 (1H, d, J=8.1Hz), 8.15 (1H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 8.44 (1H, d, J=1.8Hz)

参考例 4 5

15 4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2-メチルビフェニル-4-カルボン酸
4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2-メチルビフェニル-4-カルボン酸
エチル (0.136 g) のエタノール (2 mL)、1, 4-ジオキサン (2 mL)、水 (1 mL) 混合液に、水酸化リチウム水和物 (0.19 g) を加え、
室温下にて終夜撹拌した。反応混合液に 2 mol/L 塩酸 (2.3 mL) を加え、
20 た後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物に水および酢酸エチルを加え、
有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥
した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1-4/1) にて精製し、
表題化合物 (0.066 g) を得た。

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.29 (3H, s), 3.70-3.80 (2H, m), 4.04 (2H, t, J=5.0Hz), 4.87 (1H, t, J=5.5Hz), 7.02 (2H, d, J=8.7Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J=1.6, 7.9Hz), 7.85-7.90 (1H, m), 12.84 (1H, br)

参考例 4 6

対応するエステルを用い、参考例 4 5 と同様にして以下の化合物を得た。

4' - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.33 (6H, s), 3.70-3.75 (2H, m), 4.03 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.86 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.02 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.32 (2H, s), 7.60 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 13.06 (1H, br)

4' - (2 - ヒドロキシエトキシ) ビフェニル - 2, 4 - ジカルボン酸

- 10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.70-3.80 (2H, m), 4.03 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.87 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=1.9, 8.0\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)

- 15 4' - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 3 - エトキシビフェニル - 4 - カルボン酸

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.60 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.80-3.90 (2H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 4.41 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.66 (2H, s), 7.03 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.25-7.40 (6H, m), 7.54 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 10.90 (1H, br)
- 20

参考例 4 7

4' - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3', 5' - ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸ベンジル

- 25 4' - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3', 5' - ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸 (0.292 g) と炭酸カリウム (0.169 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 混合液に、ベンジルブロミド (0.127 mL) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減

圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(溶出溶媒：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／3－1／2)にて精製し、表題化
合物(0.381g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.15 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.35 (6H, s),
5 3.90-4.00 (4H, m), 5.38 (2H, s), 7.28 (2H, s), 7.30-7.45 (3H, m), 7.45-
7.50 (2H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

参考例 48

対応するカルボン酸を用い、参考例 47 と同様にして以下の化合物を得た。

10 4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-2', 6'-ジメチルビフェニル-4-カル
ボン酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.99 (6H, s), 2.01 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$),
3.90-4.00 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.69 (2H, s), 7.21
(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.45 (3H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 8.13 (2H, d,
15 $J=8.4\text{Hz}$)

4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-2', 3', 6'-トリメチルビフェニル
-4-カルボン酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.92 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.00
20 (1H, br), 2.19 (3H, s), 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 5.40 (2H,
s), 6.66 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.30-7.50 (5H, m), 8.12 (2H, d,
 $J=8.2\text{Hz}$)

25 4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-3', 5'-ジメチルビフェニル-3-カル
ボン酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.15 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 2.36 (6H, s),
3.90-4.00 (4H, m), 5.40 (2H, s), 7.27 (2H, s), 7.30-7.50 (6H, m), 7.73
(1H, ddd, $J=1.3, 1.8, 7.8\text{Hz}$), 8.02 (1H, dt, $J=7.8, 1.3\text{Hz}$), 8.25 (1H, t,
 $J=1.8\text{Hz}$)

[4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2', 6' - ジメチルビフェニル - 4 - イル] 酢酸ベンジル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.01 (6H, s), 3.72 (2H, s), 3.90-4.00 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.68 (2H, s), 7.08 (2H, d, J=8.1Hz), 7.25-7.40 (7H, m)

4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2-メチルビフェニル - 4-カルボン酸ベンジル

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.02 (1H, t, J=6.3Hz), 2.31 (3H, s), 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 5.38 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=8.7Hz), 7.27 (1H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.92 (1H, dd, J=1.4, 8.0Hz), 7.97 (1H, br s)

15 4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 3, 5-ジメチルビフェニル - 4-カルボン酸ベンジル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.99 (1H, t, J=6.3Hz), 2.34 (6H, s), 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 5.38 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=8.7Hz), 7.20 (2H, s), 7.30-7.55 (7H, m)

20

4' - (2-ヒドロキシエトキシ) ビフェニル - 2, 4-ジカルボン酸ジベンジル

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.99 (1H, t, J=6.3Hz), 3.95-4.05 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 5.13 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.87 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.22 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.50 (6H, m), 8.18 (1H, dd, J=1.9, 8.0Hz), 8.48 (1H, d, J=1.9Hz)

参考例 49

4' - (2-ベンジルオキシエトキシ) - 3-エトキシビフェニルカルボン酸エ

チル

対応するカルボン酸を用い、参考例 1 3 と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.41 (3H, t, J=7.1Hz), 1.51 (3H, t, J=7.0Hz), 3.85-3.90 (2H, m), 4.15-4.25 (4H, m), 4.39 (2H, q, J=7.1Hz),
5 7.02 (2H, d, J=8.8Hz), 7.12 (1H, d, J=1.6Hz), 7.16 (1H, dd, J=1.6, 8.1Hz), 7.25-7.45 (5H, m), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz), 7.86 (1H, d, J=8.1Hz)

参考例 5 0

3-エトキシ-4'-(2-ヒドロキシエトキシ) ビフェニル-4-カルボン
10 酸エチル

対応するベンジルエーテルを用い、参考例 1 5 と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39 (3H, t, J=7.1Hz), 1.49 (3H, t, J=7.0Hz), 2.01 (1H, t, J=6.3Hz), 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.25 (4H, m),
15 4.37 (2H, q, J=7.1Hz), 7.01 (2H, d, J=8.9Hz), 7.11 (1H, d, J=1.6Hz), 7.15 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 7.54 (2H, d, J=8.9Hz), 7.85 (1H, d, J=8.0Hz)

参考例 5 1

4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-2', 3'-ジメチルビフェニル-4-カル
20 ボン酸ベンジル

2-(4-ブromo-2, 3-ジメチルフェノキシ) エタノール (0.531 g)、4-カルボキシフェニル炭酸 (0.360 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.125 g) およびフッ化セシウム (1.645 g) の水 (2 mL)、エタノール (2 mL) および 1, 4-ジオキサン
25 (8 mL) の混合液を 80℃ にて 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、クルードの 4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-2', 3'-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸 (0.62 g) を得た。この 4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-2', 3'-ジメチルビフェニル-4

ーカルボン酸とペンジルブロミド (0.445 g) および炭酸カリウム (0.450 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液を、室温下に終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル
 5 カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) にて精製し、表題化合物 (0.033 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.03 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.16 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.30-7.50 (7H, m), 8.10 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)
 10

参考例 5 2

対応するアリールハライドを用いて、参考例 5 1 と同様にして以下の化合物を得た。

15 3'-エチル-4'-(2-ヒドロキシエトキシ) ビフェニル-4-カルボン酸ペンジル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.99 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.73 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.30-7.50 (7H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)
 20

4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-2', 5'-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸ペンジル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.01 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 2.24 (6H, s), 25 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.30-7.50 (7H, m), 8.10 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

参考例 5 3

(4'-ペンジルオキシビフェニル-4-イルオキシ) 酢酸エチル

(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イルオキシ) 酢酸エチル (0.50 g) と炭酸カリウム (0.38 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合溶液に、室温下攪拌下、ベンジルブロミド (0.23 mL) を加え、同温度にて1時間攪拌した。反応混合物にベンジルブロミド (0.021 mL) を加え、
5 30分間攪拌後、更にベンジルブロミド (0.044 mL) を加えた。30分間攪拌後、反応混合物を塩化メチレンと水で分配した。水層を塩化メチレンで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3-1/2-2/1) にて精製し、表題化合物 (0.64 g) を得た。
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.65 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.02 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.30-7.50 (9H, m)

15 参考例 5 4

2-(4'-ベンジルオキシビフェニル-4-イルオキシ) エタノール

(4'-ベンジルオキシビフェニル-4-イルオキシ) 酢酸エチルを用い、参考例 3 3 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.02 (1H, br), 3.95-4.05 (2H, m),
20 4.10-4.15 (2H, m), 5.11 (2H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.03 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30-7.50 (9H, m)

参考例 5 5

対応するフェノール誘導体とプロモ酢酸誘導体を用い、参考例 3 1 と同様にして以下の化合物を得た。
25

[4'-(2-ヒドロキシエトキシ)-3', 5'-ジメチルビフェニル-4-イルオキシ] 酢酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.15 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 2.34 (6H, s), 3.90-4.00 (4H, m), 4.70 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),

7.18 (2H, s), 7.30-7.40 (5H, m), 7.45 (2H, d, J=8.8Hz)

[4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2', 6' - ジメチルビフェニル - 4-イルオキシ] 酢酸ベンジル

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.95-2.05 (7H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.71 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.68 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.7Hz), 7.03 (2H, d, J=8.7Hz), 7.30-7.40 (5H, m)

10 [4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 3', 5' - ジメチルビフェニル - 3-イルオキシ] 酢酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.16 (1H, t, J=6.1Hz), 2.34 (6H, s), 3.90-4.00 (4H, m), 4.72 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.84 (1H, ddd, J=0.9, 2.5, 8.2Hz), 7.09 (1H, dd, J=1.7, 2.5Hz), 7.17 (1H, ddd, J=0.9, 1.7, 7.5Hz), 7.20 (2H, s), 7.25-7.40 (6H, m)

15

[4' - (2-ヒドロキシエトキシ) ビフェニル - 4-イルオキシ] 酢酸エチル
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.1Hz), 2.01 (1H, t, J=6.3Hz), 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 4.65 (2H, s), 6.90-7.00 (4H, m), 7.45-7.50 (4H, m)

20

[4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 3', 5' - ジメチルビフェニル - 4-イルオキシ] 酢酸エチル

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.1Hz), 2.10-2.20 (1H, m), 2.34 (6H, s), 3.90-4.00 (4H, m), 4.29 (2H, q, J=7.1Hz), 4.65 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19 (2H, s), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz)

[4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2', 6' - ジメチルビフェニル - 4-イルオキシ] 酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (3H, t, J=7.1Hz), 2.01 (6H,

s), 3.94-3.99 (2H, m), 4.08-4.12 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=7.1Hz), 4.66 (2H, s), 6.68 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.04 (2H, d, J=8.8Hz)

参考例 5 6

5 対応するカルボン酸を用い、参考例 1 3 と同様にして以下の化合物を得た。

4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 3', 5' - ジメチルピフェニル - 4 - カルボン酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.41 (3H, t, J=7.2Hz), 2.17 (1H, t, J=6.0Hz), 2.37 (6H, s), 3.90-4.05 (4H, m), 4.40 (2H, q, J=7.2Hz), 7.28
10 (2H, s), 7.61 (2H, d, J=8.5Hz), 8.08 (2H, d, J=8.5Hz)

4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2', 6' - ジメチルピフェニル - 4 - カルボン酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.42 (3H, t, J=7.1Hz), 1.99 (6H, s),
15 2.05 (1H, t, J=6.0Hz), 3.95-4.00 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.41 (2H, q, J=7.1Hz), 6.69 (2H, s), 7.21 (2H, d, J=8.4Hz), 8.10 (2H, d, J=8.4Hz)

参考例 5 7

4' - {2 - [(1S, 2R) - 2 - (4-ペンジルオキシ - 3-メタンスルホ
20 ニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシー - 1-メチルエチルアミノ] エトキシ} - 3', 5' - ジメチルピフェニル - 4 - カルボン酸ペンジル

4' - (2-ヒドロキシエトキシ) - 3', 5' - ジメチルピフェニル - 4 - カルボン酸ペンジル (0.381 g)、トリエチルアミン (0.213 mL) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、室温攪拌下、メタンスルホニルクロリド (0.
25 102 mL) を加えた。同温度にて1時間攪拌後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、クルードの4' - (2-メタンスルホニルオキシエトキシ) - 3', 5' - ジメチルピフェニル - 4 - カルボン酸ペンジルを得た。この4' - (2-メタンスルホニルオキシエトキシ) - 3',

5' -ジメチルピフェニル-4-カルボン酸ベンジルとN- {5- [(1R, 2S) -2-アミノ-1-ヒドロキシプロピル] -2-ベンジルオキシフェニル}メタンスルホンアミド (0.154 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、ジイソプロピルアミン (0.148 mL) を加え、80℃にて終夜
 5 攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=30/1-20/1) にて精製し、表題化合物 (0.074 g) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.91 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.35 (6H, s), 2.89 (3H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.72 (1H, br), 3.90-4.00 (2H, m), 4.75 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=2.1, 8.5\text{Hz}$), 7.27 (2H, s), 7.30-7.55 (11H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

15

参考例 58

対応するアルコールおよびアミンを用い、参考例 57 と同様にして以下の化合物を得た。

20 (4' - {2- [(1S, 2R) -2- (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) -2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルアミノ] エトキシ} -ピフェニル-4-イルオキシ) 酢酸エチル

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.87 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.88 (3H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.65 (2H, s), 4.73 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 6.94-7.00 (5H, m), 7.17 (1H, dd, $J=1.9, 8.5\text{Hz}$), 7.35-7.50 (10H, m)

N- (2-ベンジルオキシ-5- { (1R, 2S) -2- [2- (4'-ベンジルオキシピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシプロピ

ル} フェニル) メタンスルホンアミド

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.85 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.70–2.80 (1H, m), 2.80–2.95 (5H, m), 3.90–4.05 (2H, m), 4.50 (1H, t, $J=4.2\text{Hz}$), 5.11 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 5.14 (4H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
5 7.00–7.15 (4H, m), 7.27 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.30–7.55 (14H, m)

4' – {2 – [(1S, 2R) – 2 – (4 – ペンジルオキシ – 3 – メタンスルホニルアミノフェニル) – 2 – ヒドロキシ – 1 – メチルエチルアミノ] エトキシ} ビフェニル – 4 – カルボン酸メチル

10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 1.13 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.80–2.95 (5H, m), 3.01 (1H, ddd, $J=3.8, 5.9, 12.8\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.95–4.05 (1H, m), 4.05–4.15 (1H, m), 4.49 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 5.16 (2H, s), 6.91 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.25–7.40 (3H, m), 7.40–7.50 (3H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
15 8.03 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

N – (2 – ペンジルオキシ – 5 – {2 – [(R) – 2 – (4' – ペンジルオキシビフェニル – 4 – イルオキシ) エチルアミノ] – 1 – ヒドロキシエチル} フェニル) メタンスルホンアミド

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.68 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 2.89 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00–4.10 (2H, m), 4.55–4.60 (1H, m), 5.14 (2H, s), 5.15 (2H, s), 5.25–5.30 (1H, m), 6.98 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.00–7.10 (3H, m), 7.14 (1H, dd, $J=2.1, 8.6\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.30–7.50 (8H, m), 7.50–7.55 (6H, m)

25

4' – {2 – [(R) – 2 – (4 – ペンジルオキシ – 3 – メタンスルホニルアミノフェニル) – 2 – ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ} ビフェニル – 4 – カルボン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.75 (1H, dd, $J=9.3, 12.3\text{Hz}$), 2.91

(3H, s), 2.95-3.15 (3H, m), 3.94 (3H, s), 4.10-4.15 (2H, m), 4.68 (1H, dd, J=3.5, 9.3Hz), 5.11 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.1, 8.4Hz), 7.35-7.45 (5H, m), 7.54 (1H, d, J=2.1Hz) 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (2H, d, J=8.5Hz), 8.08 (2H, d, J=8.5Hz)

4' - {2 - [(R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ} - 2', 6' - ジメチルビフェニル-4-カルボン酸ベンジル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.96 (6H, s), 2.90-3.00 (4H, m), 3.15 (1H, dd, J=3.0, 12.3Hz), 3.20-3.30 (2H, m), 4.22 (2H, t, J=5.0Hz), 4.94 (1H, dd, J=3.0, 9.5Hz), 5.09 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.67 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=8.6Hz), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.45 (9H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=2.1Hz), 8.11 (2H, d, J=8.4Hz)

4' - {2 - [(1S, 2R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ] エトキシ} - 3', 5' - ジメチルビフェニル-3-カルボン酸ベンジル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.91 (3H, d, J=6.5Hz), 2.35 (6H, s), 2.89 (3H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.72 (1H, br), 3.90-4.00 (2H, m), 4.75 (1H, d, J=3.8Hz), 5.10 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 7.19 (1H, dd, J=1.9, 8.4Hz), 7.26 (2H, s), 7.30-7.55 (12H, m), 7.74 (1H, ddd, J=1.3, 1.8, 7.8Hz), 8.02 (1H, dt, J=7.8, 1.3Hz), 8.20-8.30 (1H, m)

(4' - {2 - [(1S, 2R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ] エトキシ} - 3', 5' - ジメチルビフェニル-3-イルオキシ) 酢酸ベンジル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.91 (3H, d, J=6.5Hz), 2.33 (6H, s),

2.89 (3H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.90-4.00 (2H, m),
 4.72 (2H, s), 4.75 (1H, d, J=3.9Hz), 5.10 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.84
 (1H, ddd, J=0.7, 2.5, 8.2Hz), 6.99 (1H, d, J=8.5Hz), 7.09 (1H, dd, J=1.8,
 2.5Hz), 7.15-7.25 (4H, m), 7.25-7.45 (11H, m), 7.49 (1H, d, J=2.0Hz)

5

(4' - {2 - [(1S, 2R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスル
 ホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ] エトキシ
 シ} - 3', 5'-ジメチルピフェニル-4-イルオキシ) 酢酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.90 (3H, d, J=6.5Hz), 2.33 (6H, s),

10 2.89 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.90-4.00 (2H, m),
 4.70 (2H, s), 4.74 (1H, d, J=3.9Hz), 5.10 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.94
 (2H, d, J=8.8Hz), 6.99 (1H, d, J=8.5Hz), 7.15-7.25 (3H, m), 7.30-7.55
 (13H, m)

15 4' - {2 - [(1S, 2R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホ
 ニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ] エトキシ}
 - 2', 6'-ジメチルピフェニル-4-カルボン酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.87 (3H, d, J=6.5Hz), 1.99 (6H, s),

20 2.89 (3H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 4.05-4.15 (2H, m),
 4.76 (1H, d, J=3.6Hz), 5.10 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.68 (2H, s), 6.99
 (1H, d, J=8.5Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.2, 8.5Hz), 7.22 (2H, d, J=8.5Hz),
 7.30-7.50 (11H, m), 8.13 (2H, d, J=8.5Hz)

25 4' - {2 - [(1S, 2R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホ
 ニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ] エトキシ}
 - 2', 6'-ジメチルピフェニル-4-カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.86 (3H, d, J=6.6Hz), 1.42 (3H, t,
 J=7.1Hz), 1.99 (6H, s), 2.89 (3H, s), 3.00 (1H, dd, J=3.8, 6.6Hz), 3.05
 (1H, ddd, J=3.8, 5.5, 12.6Hz), 3.16 (1H, ddd, J=3.8, 7.3, 12.6Hz), 4.05-

4.15 (2H, m), 4.41 (2H, q, J=7.1Hz), 4.74 (1H, d, J=3.8Hz), 5.10 (2H, s), 6.68 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8.5Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.1, 8.5Hz), 7.22 (2H, d, J=8.4Hz), 7.35-7.45 (5H, m), 7.48 (1H, d, J=2.1Hz), 8.10 (2H, d, J=8.4Hz)

5

4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ } - 3' , 5' - ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.92 (3H, d, J=6.5Hz), 1.41 (3H, t, J=7.1Hz), 2.35 (6H, s), 2.89 (3H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 4.40 (2H, q, J=7.1Hz), 4.76 (1H, d, J=3.9Hz), 5.10 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.28 (2H, s), 7.35-7.45 (5H, m), 7.50 (1H, d, J=2.0Hz), 7.61 (2H, d, J=8.5Hz), 8.08 (2H, d, J=8.5Hz)

15

(4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ } - 2' , 6' - ジメチルビフェニル - 4 - イルオキシ) 酢酸ベンジル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.86 (3H, d, J=6.5Hz), 2.00 (6H, s), 2.89 (3H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.71 (2H, s), 4.74 (1H, d, J=3.8Hz), 5.10 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.66 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.7Hz), 6.99 (1H, d, J=8.5Hz), 7.03 (2H, d, J=8.7Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.30-7.45 (10H, m), 7.48 (1H, d, J=2.0Hz)

25

(4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ } - 2' , 6' - ジメチルビフェニル - 4 - イル) 酢酸ベンジル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.86 (3H, d, J=6.6Hz), 2.01 (6H, s),

2.89 (3H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.68 (1H, br), 3.72 (2H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 4.74 (1H, d, J=3.7Hz), 5.10 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.67 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8.5Hz), 7.08 (2H, d, J=8.1Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.25-7.45 (12H, m), 7.48 (1H, d, J=2.0Hz)

5

(4' - {2 - [(1S, 2R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ] エトキシ} - 3', 5'-ジメチルビフェニル-4-イルオキシ) 酢酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.91 (3H, d, J=6.6Hz), 1.31 (3H, t, J=7.1Hz), 2.33 (6H, s), 2.89 (3H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.90-3.95 (2H, m), 4.29 (2H, q, J=7.1Hz), 4.65 (2H, s), 4.75 (1H, d, J=3.9Hz), 5.10 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 6.99 (1H, d, J=8.6Hz), 7.15-7.25 (3H, m), 7.35-7.45 (5H, m), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.0Hz)

15

4' - {2 - [(R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ} - 2-メチルビフェニル-4-カルボン酸ベンジル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.31 (3H, s), 2.75 (1H, dd, J=9.3, 12.2Hz), 2.91 (3H, s), 2.95-3.05 (3H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.68 (1H, dd, J=3.5, 9.3Hz), 5.11 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.96 (2H, d, J=8.7Hz), 6.99 (1H, d, J=8.5Hz), 7.49 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.24 (2H, d, J=8.7Hz), 7.27 (1H, d, J=8.1Hz), 7.30-7.50 (10H, m), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz), 7.92 (1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 7.97 (1H, br s)

25

4' - {2 - [(R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ} - 3'-エチルビフェニル-4-カルボン酸ベンジル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.20-1.30 (3H, m), 2.65-2.80 (3H,

m), 2.90 (3H, s), 3.01 (1H, dd, J=3.7, 12.2Hz), 3.05-3.15 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.68 (1H, dd, J=3.7, 9.0Hz), 5.10 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=9.1Hz), 6.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.1, 8.4Hz), 7.30-7.50 (12H, m), 7.54 (1H, d, J=2.1Hz), 7.60-7.65 (2H, m),
 5 8.05-8.15 (2H, m)

4' - {2 - [(R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ} - 2', 3' - ジメチルピフェニル-4-カルボン酸ベンジル

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 2.10-2.30 (6H, m), 2.76 (1H, dd, J=9.2, 12.3Hz), 2.91 (3H, s), 3.01 (1H, dd, J=3.5, 12.3Hz), 3.05-3.15 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.68 (1H, dd, J=3.5, 9.2Hz), 5.11 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.70-8.15 (19H, m)

15 4' - {2 - [(R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ} - 2', 5' - ジメチルピフェニル-4-カルボン酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 2.19 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J=9.1, 12.3Hz), 2.91 (3H, s), 3.01 (1H, dd, J=3.5, 12.3Hz),
 20 3.05-3.15 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.68 (1H, dd, J=3.5, 9.1Hz), 5.05-5.40 (4H, m), 6.70-8.15 (19H, m)

4' - {2 - [(R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ} - 2', 3', 6' - トリメチルピフェニル-4-カルボン酸ベンジル
 25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 1.91 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J=9.1, 12.2Hz), 2.91 (3H, s), 3.02 (1H, dd, J=3.5, 12.2Hz), 3.05-3.20 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.68 (1H, dd, J=3.5, 9.1Hz), 5.11 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.64 (1H, br s), 6.99 (1H, d,

$J=8.5\text{Hz}$), 7.15-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (9H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.12 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

4' - { 2 - [(R) - 2 - (4 - ペンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ } - 3, 5 - ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.34 (6H, s), 2.74 (1H, dd, $J=9.3, 12.3\text{Hz}$), 2.91 (3H, s), 2.95-3.15 (3H, m), 3.67 (1H, br), 4.05-4.15 (2H, m), 4.67 (1H, dd, $J=3.5, 9.3\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15-7.20 (3H, m), 7.30-7.50 (12H, m), 7.53 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

4' - { 2 - [(R) - 2 - (4 - ペンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ } ビフェニル - 4 - カルボン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.41 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.75 (1H, dd, $J=9.4, 12.0\text{Hz}$), 2.91 (3H, s), 2.95-3.15 (3H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.40 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.65-4.70 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.30-7.45 (5H, m), 7.53 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.08 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

4' - { 2 - [(R) - 2 - (4 - ペンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ } ビフェニル - 3, 4 - ジカルボン酸ジベンジル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.74 (1H, dd, $J=9.3, 12.2\text{Hz}$), 2.91 (3H, s), 2.95-3.15 (3H, m), 3.64 (1H, br), 4.05-4.15 (2H, m), 4.67 (1H, dd, $J=3.5, 9.3\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.95-7.00 (3H, m), 7.18 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.30-7.45 (15H, m), 7.50-7.55 (3H,

m), 7.68 (1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 7.80-7.90 (2H, m)

4' - { 2 - [(R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ } ビフェニル-2, 4-ジカルボン酸ジベンジル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.75 (1H, dd, J=9.3, 12.2Hz), 2.91 (3H, s), 2.95-3.15 (3H, m), 4.05-4.10 (2H, m), 4.68 (1H, dd, J=3.5, 9.3Hz), 5.11 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.86 (2H, d, J=8.7Hz), 6.99 (1H, d, J=8.5Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J=1.9, 8.5Hz), 7.21 (2H, d, J=8.7Hz), 7.35-7.50 (12H, m), 7.55 (1H, d, J=1.9Hz), 8.17 (1H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 8.48 (1H, d, J=1.8Hz)

4' - { 2 - [(R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ } -2', 6'-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.42 (3H, t, J=7.1Hz), 2.73 (1H, dd, J=9.4, 12.2Hz), 2.92 (3H, s), 2.95-3.10 (3H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.41 (2H, q, J=7.1Hz), 4.67 (1H, dd, J=3.4, 9.4Hz), 5.11 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.68 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8.5Hz), 7.15-7.25 (3H, m), 7.35-7.45 (5H, m), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz), 8.10 (2H, d, J=8.4Hz)

4' - { 2 - [(R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ } -2-メチルビフェニル-4-カルボン酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.40 (3H, t, J=7.1Hz), 2.30 (3H, s), 2.80 (1H, dd, J=9.5, 12.2Hz), 2.88 (3H, s), 2.97 (1H, dd, J=3.4, 12.2Hz), 3.00-3.15 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=5.1Hz), 4.38 (2H, q, J=7.1Hz), 4.73 (1H, dd, J=3.4, 9.5Hz), 5.08 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6Hz), 6.96 (1H, d, J=8.5Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.22 (2H, d, J=8.6Hz), 7.25 (1H,

d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.30-7.40 (6H, m), 7.52 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=1.6, 8.1\text{Hz}$), 7.93 (1H, br s)

4' - { 2 - [(R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ } - 3-N, N-ジメチルアミノビフェニル-4-カルボン酸メチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.74 (1H, dd, $J=9.2, 12.2\text{Hz}$), 2.90-2.95 (9H, m), 2.95-3.15 (3H, m), 3.91 (3H, s), 4.10-4.15 (2H, m), 4.67 (1H, dd, $J=3.5, 9.2\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 6.96-7.00 (3H, m), 7.02 (1H, dd, $J=1.7, 8.1\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.35-7.45 (5H, m), 7.50-7.55 (3H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

4' - { 2 - [(1S, 2R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ] エトキシ } - 2-メトキシ-3', 5'-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.90 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.32 (6H, s), 2.89 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.75 (1H, br), 3.87 (3H, s), 3.90-4.00 (2H, m), 4.75 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.15-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (10H, m), 7.45-7.50 (3H, m), 7.65 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=1.5, 7.9\text{Hz}$)

4' - { 2 - [(1S, 2R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ] エトキシ } - 2-メトキシビフェニル-4-カルボン酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.87 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.88 (3H, s), 2.96-3.09 (2H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.08-4.17 (2H, m), 4.73 (1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.15-7.20 (1H, m), 7.33-7.52 (14H, m), 7.66 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=1.6, 7.9\text{Hz}$)

4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホ
ニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ }
- 3 - イソプロピル - 3' , 5' - ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸エチル

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.91 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.32 (6H, d,
 $J=6.9\text{Hz}$), 1.41 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.36 (6H, s), 2.89 (3H, s), 2.95-3.10
(2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.81 (1H, septet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.90-4.00 (2H,
10 m), 4.37 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.75 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 7.00 (1H,
d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.25 (2H, s), 7.35-7.45 (6H,
m), 7.50 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

4' - { 2 - [(R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミ
ノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ } - 3 - エトキシビフェ
ニル - 4 - カルボン酸エチル

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.49 (3H, t,
 $J=7.0\text{Hz}$), 2.74 (1H, dd, $J=9.3, 12.3\text{Hz}$), 2.91 (3H, s), 2.95-3.15 (3H, m),
4.10-4.15 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.37 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.68
(1H, dd, $J=3.5, 9.3\text{Hz}$), 5.11 (2H, s), 6.95-7.00 (3H, m), 7.11 (1H, d,
 $J=1.5\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=1.5, 8.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=2.1, 8.5\text{Hz}$),
20 7.35-7.45 (5H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.85 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホ
ニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ }
- 3 - エトキシ - 3' , 5' - ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0.92 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.49 (3H, t,
 $J=7.0\text{Hz}$), 2.34 (6H, s), 2.89 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.10-3.25 (1H,
m), 3.89 (3H, s), 3.92 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.20 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.73 (1H,
d, $J=3.8\text{Hz}$), 4.76 (1H, br), 5.10 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.11
(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=1.3, 8.1\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=1.7,$

8.5Hz), 7.24 (2H, s), 7.30-7.45 (5H, m), 7.49 (1H, d, J=1.7Hz), 7.51 (1H, br), 7.84 (1H, d, J=8.1Hz)

参考例 59

- 5 4' - { (R) - 2 - [2 - (4 - ペンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - (R) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピルオキシ } ビフェニル - 4 - カルボン酸エチル

工程 1

- 10 メタンスルホン酸 (R) - (+) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル
- (R) - (+) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロパノール (1.31 g) とトリエチルアミン (1.6 mL) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に、氷冷撹拌下、メタンスルホニルクロリド (0.64 mL) を滴下し、同温度にて 1 時間撹拌した。反応混合物を水および飽和食塩水にて順次洗浄し、無
- 15 水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、表題化合物 (1.93 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1.24 (3H, d, J=6.9Hz), 1.45 (9H, s), 3.03 (3H, s), 3.97 (1H, br), 4.10-4.30 (2H, m), 4.63 (1H, br)

工程 2

- 20 4' - [(R) - 2 - アミノプロピルオキシ] ビフェニル - 4 - カルボン酸エチル
- 4' - ヒドロキシビフェニル - 4 - カルボン酸エチル (1.63 g)、メタンスルホン酸 (R) - (+) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル (1.93 g) および炭酸セシウム (2.70 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (18 mL) 懸濁液を、50℃にて 21 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をアミノプロピル化シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) にて精製し、4' - [(R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピルオ

キシ] ビフェニル-4-カルボン酸エチル (2.93 g) を得た。

この4'- [(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル
オキシ] ビフェニル-4-カルボン酸エチルをエタノール (30 mL) に溶かし、
室温攪拌下に48%塩化水素エタノール溶液 (5 mL) を滴下した。同温度に
5 て5時間攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をアミノプロピル化シリ
カゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/酢酸エ
チル=1/1 および塩化メチレン/メタノール=10/1) にて精製し、表題化
合物 (0.484 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.20 (3H, d, J=6.5Hz), 1.41 (3H, t,
10 J=7.1Hz), 3.30-3.45 (1H, m), 3.73 (1H, dd, J=8.9, 7.7Hz), 3.92 (1H, dd,
J=8.9, 4.2Hz), 4.40 (2H, q, J=7.1Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56 (2H,
d, J=8.8Hz), 7.61 (2H, d, J=8.5Hz), 8.08 (2H, d, J=8.5Hz)

工程3

4'- { (R)-2- [(R)-2- (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホ
15 ニルアミノフェニル) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピルオキシ } ビフェ
ニル-4-カルボン酸エチル

N- { 2-ベンジルオキシ-5- [(R)-2-ヨード-1-トリエチルシラ
ニルオキシエチル] フェニル } メタンスルホンアミド (0.952 g)、4'-
[(R)-2-アミノプロピルオキシ] ビフェニル-4-カルボン酸エチル (0
20 .484 g) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.50 mL) のN,
N-ジメチルホルムアミド (5.65 mL) 溶液を、60℃にて24時間攪拌
した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水
硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルフラ
ッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/
25 1 および塩化メチレン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、4'- { (R)-2-
- [(R)-2- (4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)
) -2-トリエチルシラニルオキシエチルアミノ] プロピルオキシ } ビフェニル
-4-カルボン酸エチル (0.418 g) を得た。

この4'- { (R)-2- [(R)-2- (4-ベンジルオキシ-3-メタン

スルホニルアミノフェニル) - 2-トリエチルシラニルオキシエチルアミノ] プロ
 ロピルオキシ) ビフェニル-4-カルボン酸エチルをテトラヒドロフラン (5.
 70 mL) に溶かし、室温攪拌下に 1 mol/L ふっ化テトラブチルアンモニウ
 ムテトラヒドロフラン溶液 (0.63 mL) を滴下した。同温度にて 13 時間攪
 5 拌後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロ
 マトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/酢酸エチル = 1/1 および塩化メチ
 レン/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物 (0.284 g) を得た
 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22 (3H, d, J=6.4Hz), 1.41 (3H, t,
 10 J=7.1Hz), 2.72 (1H, dd, J=12.1, 9.4Hz), 2.91 (3H, s), 3.02 (1H, dd,
 J=12.1, 3.5Hz), 3.10-3.25 (1H, m), 3.85-4.00 (2H, m), 4.40 (2H, q,
 J=7.1Hz), 4.65 (1H, dd, J=9.2, 3.3Hz), 5.10 (2H, s), 6.95-7.05 (3H, m),
 7.19 (1H, dd, J=8.4, 1.9Hz), 7.30-7.45 (5H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.61
 (2H, d, J=8.3Hz), 8.08 (2H, d, J=8.3Hz)

15

参考例 60

(4' - {2 - [(1S, 2R) - 2 - (4-ベンジルホキシ-3-メタンスル
 ホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ] エトキ
 シ} ビフェニル-4-イルオキシ) 酢酸

20 (4' - {2 - [(1S, 2R) - 2 - (4-ベンジルオキシ-3-メタンス
 ルホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ] エトキ
 シ} ビフェニル-4-イルオキシ) 酢酸エチル (60 mg) と 2 mol/L 水
 酸化ナトリウム水溶液 (0.138 mL) のテトラヒドロフラン (5 mL) 混合
 液を、室温下に 30 分間攪拌した。2 mol/L 塩酸 (0.138 mL) を加
 25 え、減圧下に溶媒を留去後、残留物を水で洗浄し、表題化合物 (0.054 g)
 を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.89 (3H, d, J=6.6Hz), 2.87 (3H,
 s), 2.90-3.00 (1H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.55 (2H,
 s), 4.65-4.75 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.9Hz), 6.94 (2H, d,

J=8.9Hz), 7.09 (1H, d, J=8.6Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.25-7.45 (4H, m), 7.45-7.60 (6H, m), 8.90 (1H, br)

参考例 6 1

5 対応するエステル誘導体を用い、参考例 6 0 と同様にして以下の化合物を得た。

4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホ
ニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ }
ビフェニル - 4 - カルボン酸

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.01 (3H, d, J=6.6Hz), 2.90 (3H, s), 3.45-3.60 (3H, m), 4.41 (2H, t, J=5.0Hz), 5.15-5.25 (3H, m), 7.10-7.60 (10H, m), 7.75 (2H, d, J=8.8Hz), 7.78 (2H, d, J=8.5Hz), 8.00 (2H, d, J=8.5Hz), 8.92 (1H, br), 9.00-9.15 (2H, m), 12.96 (1H, br s)

15 (4' - { 2 - [(R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルア
ミノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ } ビフェニル - 4 - イ
ルオキシ) 酢酸

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.80-3.00 (5H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.47 (2H, s), 4.75-4.80 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.89 (2H, d, J=8.9Hz), 6.93 (2H, d, J=8.7Hz), 7.10 (1H, d, J=8.6Hz), 7.17 (1H, dd, J=1.9, 8.6Hz), 7.25-7.60 (10H, m)

4' - { 2 - [(R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルア
ミノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ } - 3 - (N, N - ジメ
チルアミノ) ビフェニル - 4 - カルボン酸

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD) δ ppm: 2.89 (3H, s), 3.23 (6H, s), 3.55-3.65 (2H, m), 4.35-4.45 (2H, m), 5.00 (1H, dd, J=3.0, 10.0Hz), 5.22 (2H, s), 7.14 (1H, d, J=8.6Hz), 7.17 (2H, d, J=8.7Hz), 7.20-7.55 (7H, m), 7.76 (2H, d, J=8.7Hz), 7.80 (1H, d, J=8.0Hz), 8.09 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=8.0Hz)

4' - { (R) - 2 - [(R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホ
ニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピルオキシ } ビフェ
ニル - 4 - カルボン酸

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.14 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.75-
2.85 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.05-3.20 (1H, m), 3.85-4.00 (2H, m), 4.55-
4.65 (1H, m), 5.16 (2H, s), 7.03 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.08 (1H, d,
 $J=7.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$), 7.25-7.45 (4H, m), 7.53 (2H, d,
 $J=6.7\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.97 (2H, d,
10 $J=8.5\text{Hz}$)

4' - { 2 - [(1S, 2R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホ
ニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ }
- 3 - イソプロピル - 3' , 5' - ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.96 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.26 (6H, d,
 $J=6.8\text{Hz}$), 2.32 (6H, s), 2.89 (3H, s), 3.75-3.85 (1H, m), 3.95 (1H, br),
5.17 (2H, s), 7.13 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.15-7.20 (1H, m), 7.30-7.35 (2H,
m), 7.35-7.45 (4H, m), 7.49 (1H, dd, $J=1.8, 8.2\text{Hz}$), 7.50-7.60 (2H, m),
7.63 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.97 (1H, br)

20

4' - { 2 - [(R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミ
ノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ } - 3 - エトキシビフェ
ニル - 4 - カルボン酸

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.55-1.65 (3H, m), 2.75-2.85 (1H,
25 m), 2.90-3.00 (4H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.42 (1H, br), 4.10-4.20 (2H,
m), 4.35-4.45 (2H, m), 4.71 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 5.11 (2H, s), 6.95-7.05
(3H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (5H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 8.19
(1H, br s)

4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホ
ニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ }
- 3 - エトキシ - 3' , 5' - ジメチルピフェニル - 4 - カルボン酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.99 (3H, d, J=6.0Hz), 2.29 (6H, s),
5 2.88 (3H, s), 3.05-3.30 (3H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.15-4.35 (2H, m),
4.85-4.95 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.04 (1H, br s),
7.10-7.25 (4H, m), 7.30-7.45 (5H, m), 7.50 (1H, br s), 7.95 (1H, br s).

参考例 6 2

10 N - [5 - ((R) - 2 - アジド - 1 - トリエチルシリルオキシエチル) - 2 -
ベンジルオキシフェニル] メタンスルホンアミド

N - [5 - ((R) - 2 - アジド - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ベンジルオ
キシフェニル] メタンスルホンアミド (1. 6 4 g) の N、N - ジメチルホルム
アミド (2 0 mL) 溶液に、イミダゾール (0. 4 6 g) およびトリエチルシリ
15 ルクロリド (0. 8 2 g) を加え、室温下に 1 2 時間攪拌した。反応混合物にイ
ミダゾール (0. 1 5 g) およびトリエチルシリルクロリド (0. 2 1 g) を加
え、さらに 3 時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。
有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去後、得られた残
留物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n - ヘキサン / 酢
20 酸エチル = 5 / 1) にて精製し、表題化合物 (1. 8 4 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0.50-0.70 (6H, m), 0.85-0.95 (9H,
m), 2.89 (3H, s), 3.19 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 3.34 (1H, dd, J=7.4,
12.4Hz), 4.79 (1H, dd, J=4.0, 7.4Hz), 5.10 (2H, s), 6.78 (1H, br s),
6.98 (1H, d, J=8.5Hz), 7.13 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.35-7.50 (5H, m),
25 7.52 (1H, d, J=2.0Hz)

参考例 6 3

2 - (4 - ブロモフェノキシ) - N - [(R) - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メ
タンスルホニルアミノフェニル) - 2 - トリエチルシリルオキシエチル] アセト

アミド

N- [5- ((R) - 2-アジド-1-トリエチルシリルオキシエチル) - 2-ベンジルオキシフェニル] メタンスルホンアミド (1.84 g) と10%パラジウム炭素 (0.18 g) のメタノール (15 mL) および塩化メチレン (15 mL) 懸濁液を、室温水素雰囲気下に5時間攪拌した。触媒を濾去後、減圧下に溶媒を留去し、クルードのN- [5- ((R) - 2-アミノ-1-トリエチルシリルオキシエチル) - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミドを得た。このN- [5- ((R) - 2-アミノ-1-トリエチルシリルオキシエチル) - 2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミドをテトラヒドロフラン (40 mL) に溶かし、(4-ブロモフェノキシ) 酢酸2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル (1.39 g) を加え、室温下に3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、得られた残留物を、中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製し、表題化合物 (1.01 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.45-0.60 (6H, m), 0.80-0.90 (9H, m), 2.91 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.47 (2H, s), 4.75-4.80 (1H, m), 6.75-6.90 (4H, m), 7.00 (1H, dd, $J=1.9, 8.4\text{Hz}$), 7.10 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.65 (1H, br)

参考例 6 4

(4-ブロモフェノキシ) 酢酸2, 5-ジオキソピロリジン-1-イルの代わりに対応するフェノキシ酢酸誘導体を用い、参考例 6 3と同様にして以下の化合物を得た。

2- (4-ブロモ-3-クロロフェノキシ) -N- [(R) - 2- (4-ヒドロキシー-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-トリエチルシリルオキシエチル] アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.45-0.60 (6H, m), 0.80-0.95 (9H, m), 2.93 (3H, s), 3.30-3.50 (1H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 4.45 (2H, s),

4.70-4.85 (1H, m), 6.55-7.65 (9H, m)

2 - (4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ) - N - [(R) - 2 - (4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-トリエチルシリルオキシエチル] アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.45-0.60 (6H, m), 0.80-0.95 (9H, m), 2.92 (3H, s), 3.40-3.50 (1H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 4.40-4.60 (2H, m), 4.70-4.85 (1H, m), 6.67 (1H, s), 6.75-6.90 (2H, m), 7.03 (1H, dd, $J=2.2, 8.5\text{Hz}$), 7.08-7.45 (5H, m)

10

2 - (4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ) - N - [(R) - 2 - (4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-トリエチルシリルオキシエチル] アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.45-0.60 (6H, m), 0.80-0.95 (9H, m), 2.90 (3H, s), 3.35-3.65 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.40-4.55 (2H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 6.70-6.85 (3H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.25-7.40 (2H, m), 7.88 (1H, br s)

20 2 - (4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルフェノキシ) - N - [(R) - 2 - (4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-トリエチルシリルオキシエチル] アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.50-0.65 (6H, m), 0.80-0.95 (9H, m), 2.29 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.40-3.70 (2H, m), 4.20-4.50 (2H, m), 4.75-4.90 (1H, m), 6.72 (1H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$), 7.30-7.45 (3H, m), 7.66 (1H, s)

25

2 - (4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ) - N - [(R) - 2 - (4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-トリエチルシリルオキシエチル] アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.50-0.65 (6H, m), 0.80-0.95 (9H, m), 2.22 (6H, s), 2.89 (3H, s), 3.40-3.70 (2H, m), 4.10-4.35 (2H, m), 4.75-4.90 (1H, m), 6.75-6.90 (2H, m), 7.05 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.17 (2H, s), 7.30-7.45 (2H, m), 7.92 (1H, s)

5

2-(4-ブromo-2-メチルフェノキシ)-N-[(R)-2-(4-ヒドロキシー-3-メタンスルホニルアミノフェニル)-2-トリエチルシリルオキシエチル] アセトアミド

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.45-0.60 (6H, m), 0.80-0.90 (9H, m), 2.26 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 4.35-4.55 (2H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 6.62 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.73 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.95-7.05 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.56 (1H, s)

15 2-(4-ブromo-2, 6-ジメチルフェノキシ)-N-[(R)-2-(4-ヒドロキシー-3-メタンスルホニルアミノフェニル)-2-トリエチルシリルオキシエチル] アセトアミド

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.45-0.65 (6H, m), 0.80-0.95 (9H, m), 2.22 (6H, s), 2.89 (3H, s), 3.40-3.70 (2H, m), 4.10-4.35 (2H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 6.75-6.90 (2H, m), 7.06 (1H, dd, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$), 7.17 (2H, s), 7.28-7.45 (2H, m), 7.87 (1H, s)

2-(4-ブromo-2-クロロフェノキシ)-N-[(R)-2-(4-ヒドロキシー-3-メタンスルホニルアミノフェニル)-2-トリエチルシリルオキシエチル] アセトアミド

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.45-0.60 (6H, m), 0.80-0.95 (9H, m), 2.92 (3H, s), 3.40-3.65 (2H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 6.63 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=2.1, 8.3\text{Hz}$), 7.15-7.40 (4H, m), 7.55 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

2- (4-ブロモ-3-メチルフェノキシ) -N- [(R) -2- (4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) -2-トリエチルシリルオキシエチル] アセトアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.45-0.60 (6H, m), 0.80-0.95 (9H, m), 2.38 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.30-3.45 (1H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 4.45 (2H, s), 4.70-4.80 (1H, m), 6.55-6.90 (4H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=1.9Hz), 7.39 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=9.0Hz)

参考例 6 5

10 2- (4-ブロモフェノキシ) -N- ((R) -2- {3- [メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} -2-トリエチルシリルオキシエチル) アセトアミド

15 2- (4-ブロモフェノキシ) -N- [(R) -2- (4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) -2-トリエチルシリルオキシエチル] アセトアミド (1.64 g) の塩化メチレン (30 mL) 溶液に、氷冷攪拌下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.47 g) および (2-クロロメトキシエチル) トリメチルシラン (1.43 g) を加え、室温下に12時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、得られた残留物を、中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し、表題化合物 (2.37 g) を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.45-0.60 (6H, m), 0.80-1.00 (13H, m), 2.99 (3H, s), 3.20-3.30 (1H, m), 3.60-3.80 (5H, m), 4.46 (2H, s), 4.70-4.80 (1H, m), 5.00 (2H, br s), 5.27 (2H, s), 6.80 (2H, d, J=9.1Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=8.6Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=2.2Hz), 7.42 (2H, d, J=9.1Hz)

参考例 6 6

2- (4-ブロモフェノキシ) -N- [(R) -2- (4-ヒドロキシ-3-

メタンスルホニルアミノフェニル) - 2-トリエチルシリルオキシエチル] アセトアミドの代わりに参考例 6 4 で得られた化合物を用い、参考例 6 5 と同様にして以下の化合物を得た。

5 2-(4-ブromo-3-クロロフェノキシ)-N-((R)-2-{3-[メタンスルホニル(2-トリメチルシリルエトキシメチル)アミノ]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)フェニル}-2-トリエチルシリルオキシエチル)アセトアミド

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.45-0.60 (6H, m), 0.80-1.00 (13H, m), 2.99 (3H, s), 3.20-3.35 (1H, m), 3.60-3.80 (5H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 4.98 (2H, br s), 5.27 (2H, s), 6.71 (1H, dd, $J=2.9, 9.0\text{Hz}$), 6.75-6.90 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.10-7.30 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

15 2-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)-N-((R)-2-{3-[メタンスルホニル(2-トリメチルシリルエトキシメチル)アミノ]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)フェニル}-2-トリエチルシリルオキシエチル)アセトアミド

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.45-0.60 (6H, m), 0.80-1.00 (13H, m), 2.99 (3H, s), 3.20-3.40 (1H, m), 3.60-3.80 (5H, m), 4.50 (2H, s), 4.70-4.85 (1H, m), 4.98 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 6.75-7.05 (2H, m), 7.10-7.40 (5H, m)

25 2-(4-ブromo-2-メトキシフェノキシ)-N-((R)-2-{3-[メタンスルホニル(2-トリメチルシリルエトキシメチル)アミノ]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)フェニル}-2-トリエチルシリルオキシエチル)アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.40-0.60 (6H, m), 0.75-1.00 (13H, m), 2.98 (3H, s), 3.15-3.35 (1H, m), 3.55-3.80 (5H, m), 3.83 (3H, s), 4.40-4.55 (2H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 4.96 (2H, br s),

5.25 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=8.7Hz), 6.95-7.45 (6H, m)

2- (4-ブロモ-2-クロロ-6-メチルフェノキシ) -N- ((R) -2-
 {3- [メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] -
 5 4- (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} -2-トリエチルシリル
 リルオキシエチル) アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.45-0.65 (6H,
 m), 0.80-1.00 (13H, m), 2.25 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.25-3.40 (1H, m),
 3.55-3.80 (5H, m), 4.20-4.48 (2H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 4.97 (2H, br s),
 10 5.25 (2H, s), 7.10-7.50 (6H, m)

2- (4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ) -N- ((R) -2- {3-
 [メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] -4-
 (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} -2-トリエチルシリル
 15 オキシエチル) アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.45-0.65 (6H,
 m), 0.80-1.00 (13H, m), 2.20 (6H, s), 2.98 (3H, s), 3.25-3.40 (1H, m),
 3.55-3.80 (5H, m), 4.10-4.35 (2H, m), 4.70-5.05 (3H, m), 5.25 (2H, s),
 7.10-7.45 (6H, m)

20

2- (4-ブロモ-2-メチルフェノキシ) -N- ((R) -2- {3- [メタ
 ンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] -4- (2-トリ
 リメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} -2-トリエチルシリルオキシエ
 チル) アセトアミド

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.45-0.60 (6H,
 m), 0.80-1.00 (13H, m), 2.24 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.30-3.45 (1H, m),
 3.55-3.80 (5H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 4.97 (2H, br s),
 5.26 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=8.6Hz), 6.80-6.90 (1H, m), 7.15 (1H, d,
 J=8.6Hz), 7.20-7.40 (4H, m)

2- (4-ブromo-2, 6-ジメチルフェノキシ) -N- ((R) -2- {3-
[メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] -4-
(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} -2-トリエチルシリル
5 オキシエチル) アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.50-0.60 (6H, m), 0.80-1.00 (13H, m), 2.21 (6H, s), 3.00 (3H, s), 3.25-3.40 (1H, m), 3.55-3.85 (5H, m), 4.10-4.35 (2H, m), 4.75-5.10 (3H, m), 5.27 (2H, s), 7.10-7.45 (6H, m)

10

2- (4-ブromo-2-クロロフェノキシ) -N- ((R) -2- {3- [メタ
ンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] -4- (2-ト
リメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} -2-トリエチルシリルオキシエ
チル) アセトアミド

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.45-0.60 (6H, m), 0.80-1.00 (13H, m), 2.97 (3H, s), 3.35-3.50 (1H, m), 3.60-3.80 (5H, m), 4.48 (2H, s), 4.75-4.85 (1H, m), 4.97 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.00-7.10 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25-7.40 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)

20

2- (4-ブromo-3-メチルフェノキシ) -N- ((R) -2- {3- [メタ
ンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] -4- (2-ト
リメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} -2-トリエチルシリルオキシエ
チル) アセトアミド

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.45-0.60 (6H, m), 0.80-1.00 (13H, m), 2.37 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.15-3.30 (1H, m), 3.55-3.80 (5H, m), 4.44 (2H, s), 4.70-4.80 (1H, m), 4.97 (2H, br s), 5.25 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J=3.1, 8.8\text{Hz}$), 6.75-6.95 (2H, m), 7.10-7.50 (4H, m)

参考例 6 7

2- (4-ブロモフェノキシ) -N- ((R) -2-ヒドロキシ-2- {3-
 [メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] -4-
 5 (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} エチル) アセトアミド
 2- (4-ブロモフェノキシ) -N- ((R) -2- {3- [メタンスルホニル
 (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] -4- (2-トリメチルシリ
 ルエトキシメトキシ) フェニル} -2-トリエチルシリルオキシエチル) アセ
 トアミド (2.37 g) のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液に、1 mol/L
 10 テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド (2.6 mL) を加え、室温下に2.
 5時間攪拌した。反応混合物に、さらに1 mol/L テトラ-*n*-ブチルアンモ
 ニウムフルオリド (0.67 mL) を加え、室温下に12時間攪拌した。反応混
 合物を減圧下に濃縮後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を無水
 硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を
 15 リカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=1
 /1) にて精製し、表題化合物 (1.71 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.85-1.00 (4H,
 m), 3.00 (3H, s), 3.35-3.50 (1H, m), 3.60-3.85 (5H, m), 4.49 (2H, s),
 4.80-4.90 (1H, m), 5.00 (2H, br s), 5.27 (2H, s), 6.81 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
 20 6.90-7.00 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.41 (2H, d,
 $J=9.0\text{Hz}$)

参考例 6 8

2- (4-ブロモフェノキシ) -N- ((R) -2- {3- [メタンスルホニ
 25 ル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] -4- (2-トリメチルシリ
 ルエトキシメトキシ) フェニル} -2-トリエチルシリルオキシエチル) アセ
 トアミドの代わりに参考例 6 6 で得られた化合物を用い、参考例 6 7 と同様にし
 て以下の化合物を得た。

2- (4-ブromo-3-クロロフェノキシ) -N- ((R) -2-ヒドロキシ-

2- {3- [メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} エチル) アセトアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.85-1.00 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.35-3.50 (1H, m), 3.60-3.85 (5H, m), 4.49 (2H, s), 4.80-4.90 (1H, m), 4.99 (2H, br s), 5.27 (2H, s), 6.72 (1H, dd, J=3.0, 8.9Hz), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=8.4Hz), 7.28-7.39 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.9Hz)

10 2- (4-ブromo-2-フルオロフェノキシ) -N- ((R) -2-ヒドロキシ-2- {3- [メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} エチル) アセトアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.85-1.00 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.35-3.50 (1H, m), 3.60-3.85 (5H, m), 4.53 (2H, s), 4.80-4.90 (1H, m), 4.98 (2H, br s), 5.27 (2H, s), 6.75-6.90 (1H, m), 6.95-7.10 (1H, m), 7.15-7.45 (5H, m)

20 2- (4-ブromo-2-メトキシフェノキシ) -N- ((R) -2-ヒドロキシ-2- {3- [メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} エチル) アセトアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.85-1.00 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.35-3.50 (1H, m), 3.60-3.80 (5H, m), 3.84 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.75-4.85 (1H, m), 4.97 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=8.6Hz), 6.95-7.10 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=8.8Hz), 7.25-7.40 (3H, m)

2- (4-ブromo-2-クロロ-6-メチルフェノキシ) -N- ((R) -2-ヒドロキシ-2- {3- [メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメ

チル) アミノ] - 4 - (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} エチル) アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.80-1.00 (4H, m), 2.26 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.35-3.90 (6H, m), 4.30-4.45 (2H, m),
5 4.80-5.10 (3H, m), 5.20-5.35 (2H, m), 7.15-7.60 (6H, m)

2 - (4-ブromo-3, 5-ジメチルフェノキシ) -N- ((R)-2-ヒドロキシー-2- {3- [メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] - 4 - (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} エチル) アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.80-1.05 (4H, m), 2.20 (6H, s), 3.00 (3H, s), 3.40-3.55 (1H, m), 3.60-3.90 (5H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 4.80-5.10 (3H, m), 5.27 (2H, s), 7.10-7.45 (6H, m)

15 2 - (4-ブromo-2-メチルフェノキシ) -N- ((R)-2-ヒドロキシー-2- {3- [メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] - 4 - (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} エチル) アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.80-1.05 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.30-3.50 (1H, m), 3.60-3.85 (5H, m),
20 4.49 (2H, s), 4.75-4.90 (1H, m), 4.98 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.90-7.05 (1H, m), 7.15-7.40 (5H, m)

25 2 - (4-ブromo-2, 6-ジメチルフェノキシ) -N- ((R)-2-ヒドロキシー-2- {3- [メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] - 4 - (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} エチル) アセトアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.85-1.00 (4H, m), 2.20 (6H, s), 3.00 (3H, s), 3.40-3.55 (1H, m), 3.60-3.90 (5H, m),

4.20-4.35 (2H, m), 4.85-4.95 (1H, m), 4.99 (2H, br s), 5.27 (2H, s),
7.15 (2H, s), 7.20-7.45 (4H, m)

2- (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) -N- ((R) -2-ヒドロキシ-
5 2- {3- [メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミ
ノ] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} エチル) アセ
トアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.85-1.00 (4H,
m), 2.98 (3H, s), 3.40-3.55 (1H, m), 3.60-3.85 (5H, m), 4.52 (2H, s),
10 4.80-4.90 (1H, m), 4.98 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=8.4Hz),
7.10-7.25 (2H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz)

2- (4-ブロモ-3-メチルフェノキシ) -N- ((R) -2-ヒドロキシ-
2- {3- [メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミ
15 ノ] -4- (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} エチル) アセ
トアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.85-1.00 (4H,
m), 2.37 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.35-3.50 (1H, m), 3.60-3.85 (5H, m),
4.48 (2H, s), 4.80-4.90 (1H, m), 4.99 (2H, br s), 5.27 (2H, s), 6.63 (1H,
20 dd, J=3.1, 8.7Hz), 6.83 (1H, d, J=3.1Hz), 6.90-7.05 (1H, m), 7.15-7.50
(4H, m)

参考例 69

N- (5- { (R) -2- [2- (4-ブロモフェノキシ) エチルアミノ] -1
25 -ヒドロキシエチル} -2- (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニ
ル) -N- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) メタンスルホンアミド

2- (4-ブロモフェノキシ) -N- ((R) -2-ヒドロキシ-2- {3-
[メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] -4-
(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} エチル) アセトアミド

(1.35 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、室温アルゴン雰囲気下、2 mol/L ボランジメチルスルフィド錯体テトラヒドロフラン溶液 (1.96 mL) を滴下した。反応混合物を加熱還流下に 1.5 時間攪拌後、室温まで冷却した。反応混合物にトリエタノールアミン (0.88 g) のテトラヒドロフ
 5 ラン (5 mL) 溶液を滴下し、加熱還流下に 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル/エタノール=15/1) にて精製し、表題化合物 (1.13 g) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.85-1.00 (4H, m), 2.74 (1H, dd, $J=9.1, 12.2\text{Hz}$), 2.96 (1H, dd, $J=3.5, 12.2\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.03 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.67 (1H, dd, $J=3.5, 9.1\text{Hz}$), 5.00 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 6.79 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25-7.40 (4H, m)

15

参考例 70

2- (4-プロモフェノキシ) -N- ((R) -2-ヒドロキシ-2- {3-
 [メタンスルホニル (2-トリメチルシリルエトキシメチル) アミノ] -4-
 (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル} エチル) アセトアミドの
 20 代わりに参考例 68 で得られた化合物を用い、参考例 69 と同様にして以下の化合物を得た。

N- (5- { (R) -2- [2- (4-プロモ-3-クロロフェノキシ) エチル
 アミノ] -1-ヒドロキシエチル} -2- (2-トリメチルシリルエトキシメト
 キシ) フェニル) -N- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) メタンスルホ
 25 ンアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.80-1.00 (4H, m), 2.74 (1H, dd, $J=8.8, 12.2\text{Hz}$), 2.90-3.08 (6H, m), 3.66 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.74 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.67 (1H, dd, $J=3.5, 9.3\text{Hz}$), 4.98 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J=2.8,$

8.8Hz), 7.01 (1H, d, J=2.8Hz), 7.20 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.38 (2H, m),
7.47 (1H, d, J=8.8Hz)

5 N- (5- { (R) - 2 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) エチ
ルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル } - 2 - (2 - トリメチルシリルエトキシメ
トキシ) フェニル) - N - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) メタンスル
ホンアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.87-0.99 (4H,
m), 2.74 (1H, dd, J=9.1, 12.3Hz), 2.94-3.12 (6H, m), 3.66 (2H, t,
10 J=8.2Hz), 3.75 (2H, t, J=8.4Hz), 4.11 (2H, t, J=5.0Hz), 4.67 (1H, dd,
J=3.7, 9.2Hz), 4.99 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 6.85 (1H, dd, J=8.4,
8.9Hz), 7.15-7.28 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m)

15 N- (5- { (R) - 2 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェノキシ) エチ
ルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル } - 2 - (2 - トリメチルシリルエトキシメ
トキシ) フェニル) - N - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) メタンスル
ホンアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.88-0.98 (4H,
m), 2.72 (1H, dd, J=9.2, 12.3Hz), 2.92-3.12 (6H, m), 3.66 (2H, t,
20 J=8.3Hz), 3.72-3.77 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.08 (2H, t, J=5.2Hz), 4.67
(1H, dd, J=3.4, 9.4Hz), 4.99 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 6.77 (1H, d,
J=8.6Hz), 6.96-7.04 (2H, m), 7.20 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.38 (2H, m)

25 N- (5- { (R) - 2 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - メチルフェノ
キシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル } - 2 - (2 - トリメチルシリル
エトキシメトキシ) フェニル) - N - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル)
メタンスルホンアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.88-0.98 (4H,
m), 2.28 (3H, m), 2.77 (1H, dd, J=9.1, 12.3Hz), 2.97-3.10 (6H, m), 3.64-

3.70 (2H, m), 3.72-3.78 (2H, m), 3.96-4.03 (2H, m), 4.69 (1H, dd, J=3.4, 9.2Hz), 4.99 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 7.18-7.24 (2H, m), 7.33-7.38 (3H, m)

- 5 N- (5- { (R) -2- [2- (4-ブロモ-3, 5-ジメチルフェノキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル} -2- (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル) -N- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) メタン
スルホンアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.87-0.99 (4H, m), 2.24 (6H, s), 2.78 (1H, dd, J=9.1, 11.9Hz), 2.95-3.10 (6H, m), 3.60-3.90 (6H, m), 4.70 (1H, dd, J=3.4, 9.1Hz), 4.99 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 7.14 (2H, s), 7.21 (1H, d, J=8.3Hz), 7.32-7.39 (2H, m)

- 15 N- (5- { (R) -2- [2- (4-ブロモ-2-メチルフェノキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル} -2- (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル) -N- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) メタン
スルホンアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.86-0.99 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.75 (1H, dd, J=9.1, 12.2Hz), 2.94-3.12 (6H, m), 3.62-3.78 (4H, m), 3.98-4.08 (2H, m), 4.67 (1H, dd, J=3.5, 9.3Hz), 4.99 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=8.3Hz), 7.16-7.28 (3H, m), 7.30-7.38 (2H, m)

- 25 N- (5- { (R) -2- [2- (4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェノキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル} -2- (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル) -N- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) メタン
スルホンアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.88-0.98 (4H, m), 2.24 (6H, s), 2.78 (1H, dd, J=9.1, 12.1Hz), 2.95-3.10 (6H, m), 3.62-

3.90 (6H, m), 4.70 (1H, dd, J=3.4, 9.0Hz), 4.99 (2H, br s), 5.26 (2H, s),
7.14 (2H, s), 7.21 (1H, d, J=8.1Hz), 7.32-7.39 (2H, m)

N- (5- { (R) - 2- [2- (4-ブロモ-2-クロロフェノキシ) エチル
5 アミノ] - 1-ヒドロキシエチル} - 2- (2-トリメチルシリルエトキシメト
キシ) フェニル) -N- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) メタンスルホ
ンアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.87-0.99 (4H,
m), 2.76 (1H, dd, J=8.9, 12.0Hz), 2.96-3.02 (4H, m), 3.03-3.15 (2H, m),
10 3.62-3.78 (4H, m), 4.06-4.16 (2H, m), 4.67 (1H, dd, J=3.5, 9.4Hz), 4.99
(2H, br s), 5.26 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=8.9Hz), 7.20 (1H, d, J=8.6Hz),
7.29-7.38 (3H, m), 7.49 (1H, d, J=2.4Hz)

N- (5- { (R) - 2- [2- (4-ブロモ-3-メチルフェノキシ) エチル
15 アミノ] - 1-ヒドロキシエチル} - 2- (2-トリメチルシリルエトキシメト
キシ) フェニル) -N- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) メタンスルホ
ンアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.05-0.05 (18H, m), 0.87-0.99 (4H,
m), 2.35 (3H, s), 2.73 (1H, dd, J=9.2, 12.3Hz), 2.92-3.10 (6H, m),
20 3.60-3.80 (4H, m), 3.97-4.08 (2H, m), 4.66 (1H, dd, J=3.0, 9.1Hz), 4.99
(2H, br s), 5.25 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.9, 8.7Hz), 6.80 (1H, d,
J=3.0Hz), 7.20 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.42 (3H, m)

実施例 1

25 4' - {2- [(1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ-3
-メタンスルホニルアミノフェニル) - 1-メチルエチルアミノ] エトキシ} -
3', 5'-ジメチルピフェニル-4-カルボン酸 (化合物 1)

4' - {2- [(1S, 2R) - 2- (4-ペンジルオキシ-3-メタンスル
ホニルアミノフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ] エトキ

シ}-3', 5'-ジメチルピフェニル-4-カルボン酸ベンジル (0.074 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (0.05 g) を加え、室温水素雰囲気下にて1.5時間攪拌した。触媒を濾去し、減圧下に溶媒を留去した。残留物に塩化メチレンを加え、生じた沈殿物を濾取後、ODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: アセトニトリル/水=1/1) にて精製し、表題化合物 (0.036 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.91 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.80-3.00 (6H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 6.84 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.3, 1.8\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.39 (2H, s), 7.73 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.65 (1H, br), 9.71 (1H, br)

MS (ESI, m/z): 529 ($M+H$)⁺

$[\alpha]_D^{28}=10.38^\circ$ ($c=1.06$, ジメチルスルホキシド)

15 実施例 2

対応するベンジルエーテル化合物を用い、実施例 1 と同様にして、以下の化合物を得た。

(4'-{2-[(1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)-1-メチルエチルアミノ] エトキシ} ピフェニル-4-イルオキシ) 酢酸 (化合物 2)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.91 (3H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 2.90 (3H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.70-4.80 (1H, m), 6.80-6.95 (5H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.35-7.45 (4H, m)

25 MS (ESI, m/z): 531 ($M+H$)⁺

N-(2-ヒドロキシ-5-{ (1R, 2S) -1-ヒドロキシ-2-[2-(4'-ヒドロキシピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] プロピル} フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 3)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.86 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 2.70–2.80 (1H, m), 2.85–3.00 (5H, m), 3.90–4.05 (2H, m), 4.47 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.75–6.85 (3H, m), 6.92 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

5 MS (ESI, m/z): 473($M+H$) $^+$

4' – {2 – [(1S, 2R) – 2-ヒドロキシ-2 – (4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) – 1-メチルエチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-4-カルボン酸 (化合物4)

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.00 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.93 (3H, s), 4.30–4.40 (2H, m), 5.05–5.15 (1H, m), 6.01 (1H, br), 6.91 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.74 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.78 (1H, br), 9.94 (1H, br)

15 MS (ESI, m/z): 501($M+H$) $^+$

N – (2-ヒドロキシ-5 – { (R) – 1-ヒドロキシ-2 – [2 – (4' – ヒドロキシビフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] エチル} フェニル) メタンスルホンアミド (化合物5)

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.68 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.90–3.00 (5H, m), 4.00–4.10 (2H, m), 4.54 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 5.23 (1H, br), 6.81 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.83 $^{\text{H}}$ (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.2, 2.1\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

25 MS (ESI, m/z): 459($M+H$) $^+$

4' – {2 – [(R) – 2-ヒドロキシ-2 – (4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} – 2', 6' – ジメチルビフェニル-4-カルボン酸 (化合物6)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.95 (6H, s), 2.85-3.05 (5H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 6.75 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=8.3, 2.1\text{Hz}$), 7.20-7.30 (3H, m), 8.00 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.70 (1H, br), 9.84 (1H, br)

5 MS (ESI, m/z): 515($M+H$) $^+$

4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ } - 3' , 5' - ジメチルピフェニル - 3 - カルボン酸 (化合物 7)

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.92 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 2.85-2.95 (4H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.84 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.03 (2H, dd, $J=8.3, 2.1\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.35 (2H, s), 7.54 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.89 (1H, dt, $J=7.8, 1.1\text{Hz}$), 8.10-8.15 (1H, m)

15 MS (ESI, m/z): 529($M+H$) $^+$

(4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ } - 3' , 5' - ジメチルピフェニル - 3 - イルオキシ) 酢酸 (化合物 8)

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.93 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.24 (6H, s), 2.91 (3H, s), 2.95-3.15 (3H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 4.58 (2H, s), 4.65-4.75 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 7.14 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.27 (2H, s), 7.30 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 8.64 (1H, br), 9.88 (1H, br)

25 MS (ESI, m/z): 559($M+H$) $^+$

(4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ } - 3' , 5' - ジメチルピフェニル - 4 - イルオキシ) 酢酸 (化合物 9)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.94 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.23 (6H, s), 2.91 (3H, s), 3.00-3.15 (3H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4.53 (2H, s), 4.75-4.80 (1H, m), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.00-7.05 (1H, m), 7.20 (2H, s), 7.23 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.64 (1H, br), 9.78 (1H, br)

MS (ESI, m/z): 559 ($M+H$)⁺

$[\alpha]_D^{25}=9.38^\circ$ ($c=0.32$, ジメチルスルホキシド)

4' - {2 - [(1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 1-メチルエチルアミノ] エトキシ} - 2', 6' - ジメチルピフェニル-4-カルボン酸 (化合物 10)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.90-1.00 (3H, m), 1.95 (6H, s), 2.92 (3H, s), 4.15-4.25 (2H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 6.75 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.30 (3H, m), 8.00 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.69 (1H, br), 9.81 (1H, br)

MS (ESI, m/z): 529 ($M+H$)⁺

(4' - {2 - [(1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 1-メチルエチルアミノ] エトキシ} - 2', 6' - ジメチルピフェニル-4-イルオキシ) 酢酸 (化合物 11)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.92 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.91 (6H, s), 2.91 (3H, s), 3.00-3.20 (3H, m), 4.11 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.52 (2H, s), 4.75-4.85 (1H, m), 6.68 (2H, s), 6.80-6.90 (5H, m), 7.02 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.69 (1H, br), 9.78 (1H, br)

MS (ESI, m/z): 559 ($M+H$)⁺

(4' - {2 - [(1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 1-メチルエチルアミノ] エトキシ} - 2', 6' - ジメチルピフェニル-4-イル) 酢酸 (化合物 12)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.98 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.96 (6H, s), 2.93 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.75 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.00-7.10 (3H, m), 7.25 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.72 (1H, br), 9.72 (1H, br)

5 MS (ESI, m/z): 543 ($M+H$)⁺

(4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } ビフェニル - 4 - イルオキシ) 酢酸 (化合物 13)

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.70-2.85 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.60-4.70 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.3, 1.8\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

15 MS (ESI, m/z): 515 ($M-H$)⁻

4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } - 2 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 14)

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.29 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 6.07 (1H, br), 6.91 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.05-7.10 (3H, m), 7.27 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=8.0, 1.4\text{Hz}$), 7.85-7.90 (1H, m), 8.65-8.90 (2H, m), 9.95 (1H, s), 12.86 (1H, br)

MS (ESI, m/z): 501 ($M+H$)⁺

$[\alpha]_D^{26} = -9.31^\circ$ ($c=1.01$, ジメチルスルホキシド)

3' - エチル - 4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ

－3－メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル
－4－カルボン酸 (化合物15)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.15 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.62 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.70-2.80 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, m), 4.10-
5 4.15 (2H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.84 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.50-7.55 (2H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.97 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

MS (ESI, m/z): 515 ($M+H$) $^+$

10 4' - { (R) - 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 -
メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] プロポキシ} ビフェニル - 4
－カルボン酸 (化合物16)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.11 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.70-
2.75 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.87 (1H, dd, $J=9.5,$
15 5.3Hz), 3.93 (1H, dd, $J=9.5, 6.0\text{Hz}$), 4.50-4.55 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.00-7.10 (3H, m), 7.20 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.74 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$);

MS (ESI, m/z): 501 ($M+H$) $^+$

20 4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンス
ルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - 2' , 3' - ジメチルビ
フェニル - 4 - カルボン酸 (化合物17)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.11 (3H, s), 2.13 (3H, s),
2.70-2.75 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m),
25 4.50-4.60 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.97 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$)

MS (ESI, m/z): 515 ($M+H$) $^+$

4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - 2', 5' - ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 18)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.12 (3H, s), 2.21 (3H, s),
5 2.70-2.80 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m),
4.55-4.60 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=8.3Hz), 6.88 (1H, s), 7.00-7.05 (2H, m),
7.21 (1H, d, J=1.7Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1Hz), 7.96 (2H, d, J=8.1Hz)
MS (ESI, m/z): 515 (M+H)⁺

10 4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - 2', 3', 6' - トリメチルビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 19)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.85 (3H, s), 1.91 (3H, s),
2.06 (3H, s), 2.70-2.75 (2H, m), 2.90-3.00 (5H, m), 4.00-4.10 (2H, m),
15 4.56 (1H, t, J=5.9Hz), 6.76 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=8.2Hz), 7.02 (1H, dd, J=8.2, 1.9Hz),
7.18 (2H, d, J=8.0Hz), 7.20 (1H, d, J=1.9Hz), 7.98 (2H, d, J=8.0Hz)

MS (ESI, m/z): 529 (M+H)⁺

20 4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - 3, 5 - ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 20)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.32 (6H, s), 2.70-2.80 (2H, m),
2.93 (3H, s), 3.01 (2H, t, J=5.4Hz), 4.05-4.15 (2H, m), 4.59 (1H, dd, J=8.0, 4.4Hz),
25 6.84 (1H, d, J=8.3Hz), 7.00-7.05 (3H, m), 7.21 (1H, d, J=2.1Hz), 7.30 (2H, s), 7.59 (2H, d, J=8.7Hz)

MS (ESI, m/z): 515 (M+H)⁺

4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンス

ルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-3, 4-ジカルボン酸 (化合物 2 1)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.95 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 6.05 (1H, br), 6.90 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=8.3, 2.1\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$), 8.20-8.25 (1H, m), 8.40 (1H, br), 8.60-8.80 (2H, m), 9.93 (1H, br)

MS (ESI, m/z): 531 ($M+H$)⁺

10 $[\alpha]_D^{27} = -4.44^\circ$ ($c=0.99$, ジメチルスルホキシド)

4' - {2 - [(R) - 2-ヒドロキシ-2 - (4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-2, 4-ジカルボン酸 (化合物 2 2)

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.80-2.90 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 6.81 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=8.3, 2.1\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.95-8.00 (1H, m), 8.10-8.15 (1H, m)

20 MS (ESI, m/z): 531 ($M+H$)⁺

3 - (N, N-ジメチルアミノ) - 4' - {2 - [(R) - 2-ヒドロキシ-2 - (4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-4-カルボン酸 (化合物 2 3)

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.90-3.00 (9H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.91 (1H, dd, $J=10.4, 2.1\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=8.2, 1.4\text{Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.00-8.05 (2H, m), 8.79 (1H, br s), 8.94

(1H, br), 9.21 (1H, br), 10.03 (1H, br s)

MS (ESI, m/z): 530 (M+H)⁺

4' - {2 - [(1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-
 5 メタンスルホニルアミノフェニル) - 1-メチルエチルアミノ] エトキシ} - 2
 -メトキシ-3', 5'-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸 (化合物 24)
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.94 (3H, d, J=6.3Hz), 2.25 (6H,
 s), 2.91 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.85-3.95 (2H, m),
 4.60-4.75 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=8.3Hz), 7.03 (1H, dd, J=1.7, 8.3Hz),
 10 7.16 (2H, s), 7.22 (1H, d, J=1.7Hz), 7.35 (1H, d, J=7.7Hz), 7.55-7.60
 (2H, m), 8.64 (1H, br), 9.75 (1H, br)

MS (ESI, m/z): 559 (M+H)⁺

[α]_D²⁸ = 9.60° (c = 1.00, ジメチルスルホキシド)

15 4' - {2 - [(1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-
 メタンスルホニルアミノフェニル) - 1-メチルエチルアミノ] エトキシ} - 2
 -メトキシビフェニル-4-カルボン酸 (化合物 25)
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.88 (3H, d, J=6.3Hz), 2.76-
 2.84 (1H, m), 2.86-3.02 (5H, m), 3.81 (3H, s), 3.98-4.10 (2H, m), 4.53
 20 (1H, d, J=4.1Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.00 (1H,
 dd, J=1.9, 8.2Hz), 7.20 (1H, d, J=1.9Hz), 7.35 (1H, d, J=8.2Hz), 7.44
 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55-7.71 (2H, m)

MS (ESI, m/z): 531 (M+H)⁺

25 4' - {2 - [(1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-
 メタンスルホニルアミノフェニル) - 1-メチルエチルアミノ] エトキシ} - 3
 -イソプロピル-3', 5'-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸 (化合物 2
 6)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.98 (3H, d, J=6.1Hz), 1.26 (6H,

d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.32 (6H, s), 2.92 (3H, s), 3.82 (1H, septet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.95-4.05 (2H, m), 4.85-4.95 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.38 (2H, s), 7.47 (1H, dd, $J=1.8, 8.1\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

5 MS (ESI, m/z): 571 ($M+H$)⁺

$[\alpha]_D^{27}=11.96^\circ$ ($c=1.02$, ジメチルスルホキシド)

4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 -
10 - エトキシ - 3' , 5' - ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 27)

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.00 (3H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.33 (6H, s), 2.92 (3H, s), 3.95-4.10 (2H, m), 4.21 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.90-5.05 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.20-7.30 (3H, m), 7.43 (2H, s), 7.69 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.73
15 (1H, br), 9.89 (1H, br)

MS (ESI, m/z): 573 ($M+H$)⁺

3 - エトキシ - 4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ -
20 - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } ビフェニル
- 4 - カルボン酸 (化合物 28)

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.90-3.00 (5H, m), 4.05-4.10 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.54 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.22 (1H, br), 6.83 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.00-7.10 (3H, m), 7.19 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=1.5, 8.1\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$),
25 7.65-7.70 (3H, m)

MS (ESI, m/z): 531 ($M+H$)⁺

4' - { 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 -
メタンスルホニルアミノフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ } ビフ

エニル-4-カルボン酸メチル (化合物 29)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 1.14 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.85-2.95 (5H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.91 (3H, s); 4.00-4.15 (2H, m), 4.47 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=8.2, 2.1\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

MS (ESI, m/z): 515 ($M+H$)⁺

4' - {2 - [(1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 1-メチルエチルアミノ] エトキシ} - 2', 6' -ジメチルピフェニル-4-カルボン酸エチル (化合物 30)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.88 (3H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 1.42 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.99 (6H, s), 2.90-3.10 (5H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.41 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.70-4.75 (1H, m), 6.67 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.10 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

MS (ESI, m/z): 557 ($M+H$)⁺

4' - {2 - [(1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 1-メチルエチルアミノ] エトキシ} - 3', 5' -ジメチルピフェニル-4-カルボン酸エチル (化合物 31)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.01 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.35 (6H, s), 2.93 (3H, s), 4.00-4.15 (2H, m), 4.33 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.95-5.10 (1H, m), 5.88 (1H, br), 6.92 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$); 7.06 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.45 (2H, s), 7.78 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.01 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.77 (2H, br), 9.90 (1H, br)

MS (ESI, m/z): 557 ($M+H$)⁺

(4' - {2 - [(1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3

ーメタンスルホニルアミノフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エトキシ} -
3', 5' - ジメチルピフェニル - 4 - イルオキシ) 酢酸エチル (化合物 3 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.89 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.33 (6H, s), 2.95-3.05 (5H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.90-4.00
5 (2H, m), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.65 (2H, s), 4.74 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$),
6.94 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=8.2$,
1.8Hz), 7.19 (2H, s), 7.29 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

MS (ESI, m/z): 587(M+H) $^+$

10 4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンス
ルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ピフェニル - 4 - カルボン
酸エチル (化合物 3 3)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.60-
2.70 (2H, m), 2.85-2.95 (5H, m), 4.05-4.10 (2H, m), 4.33 (2H, q,
15 $J=7.1\text{Hz}$), 4.53 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.00 (1H, dd,
 $J=8.3$, 1.9Hz), 7.06 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.69 (2H, d,
 $J=8.6\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$);

MS (ESI, m/z): 515(M+H) $^+$

20 4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンス
ルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - 2 - メチルピフェニル -
4 - カルボン酸エチル (化合物 3 4)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.31 (3H,
s), 2.85-3.05 (5H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 4.33 (2H, q,
25 $J=7.3\text{Hz}$), 4.77 (1H, dd, $J=3.5$, 9.5Hz), 6.91 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.00-7.10
(3H, m), 7.24 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.30-7.35 (3H, m), 7.82 (1H, dd, $J=1.5$,
8.0Hz), 7.88 (1H, s)

MS (ESI, m/z): 529(M+H) $^+$

4' - {(R) - 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メ
 タンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] プロポキシ} ビフェニル - 4 -
 カルボン酸エチル (化合物 35)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.09 (3H, d, J=6.4Hz), 1.34
 5 (3H, t, J=7.1Hz), 2.65-2.75 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.95-3.10 (1H, m),
 3.84 (1H, dd, J=9.4, 5.4Hz), 3.90 (1H, dd, J=9.4, 6.0Hz), 4.33 (2H, q,
 J=7.1Hz), 4.45-4.50 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=8.5Hz), 7.00 (1H, dd, J=8.5,
 2.2Hz), 7.03 (2H, d, J=8.9Hz), 7.19 (1H, d, J=2.2Hz), 7.68 (2H, d,
 J=8.9Hz), 7.78 (2H, d, J=8.1Hz), 8.00 (2H, d, J=8.1Hz)

10 MS (ESI, m/z): 529 (M+H)⁺

実施例 3

4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンス
 ルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - 2', 6' - ジメチルビ
 15 フェニル - 4 - カルボン酸エチル塩酸塩 (化合物 36)

4' - {2 - [(R) - 2 - (4 - ペンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルア
 ミノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ} - 2', 6' - ジメ
 チルビフェニル - 4 - カルボン酸エチル (0.304 g) を用い、実施例 1 とほ
 ぼ同様の操作を行い、4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒド
 20 ロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} -
 2', 6' - ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸エチル (0.215 g) を得
 た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.41 (3H, t, J=7.1Hz), 1.97 (6H, s),
 2.75-2.85 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m),
 25 4.35-4.70 (4H, m), 6.65 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=8.3Hz), 7.03 (1H, d,
 J=8.3Hz), 7.19 (2H, d, J=8.0Hz), 7.30 (1H, s), 8.08 (2H, d, J=8.0Hz)

MS (ESI, m/z): 543 (M+H)⁺

この 4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メ
 タンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - 2', 6' - ジメ

チルビフェニル-4-カルボン酸エチルを酢酸エチル（4.3 mL）に溶かし、氷冷撹拌下に4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（0.2 mL）を滴下した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をジエチルエーテルにて希釈後、不溶物を濾取し、表題化合物（0.173 g）を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.34 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.95 (6H, s), 2.95 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 4.25-4.40 (4H, m), 4.89 (1H, d, $J=10.1\text{Hz}$), 6.10 (1H, br), 6.78 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.03 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.78 (1H, br s), 8.86 (1H, br), 9.06
10 (1H, br), 10.0 (1H, br s)
MS (ESI, m/z): 543 ($M+H$)⁺

実施例 4

- 対応するベンジルエーテル化合物を用い、実施例 3 と同様にして以下の化合物
15 を得た。

(4'-{2-[(1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)-1-メチルエチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-4-イルオキシ) 酢酸エチル塩酸塩 (化合物 37)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.01 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.93 (3H, s), 3.35-3.55 (3H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.30-4.40 (2H, m), 4.81 (2H, s), 5.11 (1H, br), 6.03 (1H, br), 6.92 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.00-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.55 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.76 (1H, br s), 8.85 (1H, br), 8.98 (1H, br), 9.95 (1H, br s)
25 MS (ESI, m/z): 559 ($M+H$)⁺

3-エトキシ-4'-{2-[(R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-4-カルボン酸エチル塩酸塩 (化合物 38)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.36 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.90-3.05 (4H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.30-4.35 (2H, m), 4.84 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.01 (1H, br), 6.91 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.05-7.15 (3H, m), 7.20-7.35 (3H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.76 (2H, br), 9.96 (1H, br).

実施例 5

4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 39)

4' - {2 - [(R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ} ビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (0.064 g) と 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.162 mL) のエタノール (2 mL)、テトラヒドロフラン (2 mL) 混合溶液を加熱還流下に終夜撹拌した。反応溶液に、氷冷撹拌下、2 mol/L 塩酸 (0.162 mL) を加えた後、減圧下に溶媒を留去した。残留物を水で洗浄し、クルードの 4' - {2 - [(R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ} ビフェニル - 4 - カルボン酸 (0.06 g) を得た。

この 4' - {2 - [(R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ} ビフェニル - 4 - カルボン酸と 10% パラジウム - 炭素 (0.03 g) の N, N - ジメチルアセトアミド (5 mL) 懸濁液を、室温水素雰囲気下に 2 時間撹拌した。触媒を濾去後、減圧下に溶媒を留去した。残留物を塩化メチレンで粉碎し、アセトニトリル (5 mL) と水 (5 mL) に溶解した。不溶物を濾去後、減圧下に溶媒を留去し、表題化合物 (0.045 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.70-3.00 (5H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 4.10-4.25 (2H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 6.80-6.95 (1H, m), 7.00-

7.10 (3H, m), 7.22 (1H, s), 7.60-7.75 (4H, m), 7.97 (2H, d, J=8.5Hz)

MS (ESI, m/z): 487 (M+H)⁺

実施例 6

5 N- (2-ヒドロキシ-5- { (R) -1-ヒドロキシ-2- [2- (4'-メトキシビフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] エチル} フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 40)

N- [5- { (R) -2- [2- (4-ブロモフェノキシ) エチルアミノ] -
1-ヒドロキシエチル} -2- (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェ
10 ニル] -N- (2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) メタンスルホンアミド
(0.03 g) の1, 4-ジオキサン (0.20 mL) 溶液に、4-メトキシフ
ェニルボロン酸 (0.013 g) のエタノール (0.06 mL) 溶液、フッ化セ
シウム (0.019 g) の水 (0.10 mL) 溶液およびテトラキストリフェニ
15 ルホスフィンパラジウム (0.003 g) の1, 4-ジオキサン (0.10 m
L) 溶液を順次加え、100℃にて12時間攪拌した。放冷後、反応液をテトラ
ヒドロフランで希釈し、テトラヒドロフランでコンディショニングしたSCXイ
オン交換カラム (バリアン社製ボンドエルト500 mg, 洗浄溶媒: テトラヒ
ドロフラン, 溶出溶媒: 2 mol/Lアンモニアメタノール溶液) で精製した。
20 減圧下に溶媒を留去し、N- [5- { (R) -1-ヒドロキシ-2- [2-
(4'-メトキシビフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] エチル} -2-
(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ) フェニル] -N- (2-トリメチル
シリルエトキシメチル) メタンスルホンアミドを得た。

このN- [5- { (R) -1-ヒドロキシ-2- [2- (4'-メトキシビフ
ェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] エチル} -2- (2-トリメチルシリ
25 ルエトキシメトキシ) フェニル] -N- (2-トリメチルシリルエトキシメチ
ル) メタンスルホンアミドをアセトニトリル (0.25 mL) に溶かし、水 (0.
05 mL) および1 mol/Lほうふっ化リチウムアセトニトリル溶液 (0.2
6 mL) を加え、80℃にて3時間攪拌した。反応混合物を逆相分取カラムクロ
マトグラフィー (資生堂社製CAPCELL PAK MG ODS, 5 μm,

1 2 0 Å, 2 0 × 5 0 mm, 流速 3 0 mL / 分, リニアグラジェント, 0. 1 % ギ酸水溶液 / アセトニトリル = 9 0 / 1 0 - 1 0 / 9 0, 5 分間) にて精製した後、減圧下に濃縮し、表題化合物 (0. 0 0 9 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.70-2.80 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=8.4Hz), 6.95-7.05 (5H, m), 7.21 (1H, d, J=2.1Hz), 7.50-7.55 (4H, m), 8.18 (1H, s)
MS (ESI, m/z) : 473 (M+H)⁺

10 実施例 7

実施例 6 と同様にして以下の化合物を得た。

N- (5- { (R) - 2- [2- (ピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル} - 2-ヒドロキシフェニル) メタンスルホンアミド (化合物 4 1)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.65-2.75 (2H, m), 2.90-3.00 (5H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=8.3Hz), 7.00-7.05 (3H, m), 7.20 (1H, d, J=2.0Hz), 7.25-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.55-7.65 (4H, m)
MS (ESI, m/z) : 443 (M+H)⁺

20

N- (2-ヒドロキシ-5- { (R) - 1-ヒドロキシ-2- [2- (3'-フルオロピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] エチル} フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 4 2)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 2.70-2.85 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=8.2Hz), 7.00-7.10 (3H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.1Hz), 7.40-7.50 (3H, m), 7.65 (2H, d, J=8.4Hz), 8.21 (1H, s)
MS (ESI, m/z) : 461 (M+H)⁺

25

N- (2-ヒドロキシ-5- { (R) -1-ヒドロキシ-2- [2- (3'-メチルピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] エチル} フェニル) メタンスルホンアミド (化合物43)

MS (ESI, m/z) : 457 (M+H)⁺

5

N- (2-ヒドロキシ-5- { (R) -1-ヒドロキシ-2- [2- (3'-ヒドロキシピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] エチル} フェニル) メタンスルホンアミド (化合物44)

MS (ESI, m/z) : 459 (M+H)⁺

10

N- (5- { (R) -2- [2- (2'-フルオロピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル} -2-ヒドロキシフェニル) メタンスルホンアミド (化合物45)

MS (ESI, m/z) : 461 (M+H)⁺

15

N- (5- { (R) -2- [2- (4'-フルオロピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル} -2-ヒドロキシフェニル) メタンスルホンアミド (化合物46)

MS (ESI, m/z) : 461 (M+H)⁺

20

N- (2-ヒドロキシ-5- { (R) -1-ヒドロキシ-2- [2- (3'-メトキシピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] エチル} フェニル) メタンスルホンアミド (化合物47)

MS (ESI, m/z) : 473 (M+H)⁺

25

N- (2-ヒドロキシ-5- { (R) -1-ヒドロキシ-2- [2- (2'-ヒドロキシメチルピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] エチル} フェニル) メタンスルホンアミド (化合物48)

MS (ESI, m/z) : 473 (M+H)⁺

N- (2-ヒドロキシ-5- { (R) -1-ヒドロキシ-2- [2- (3'-ヒドロキシメチルピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] エチル} フェニル) メタンスルホンアミド (化合物49)

5 MS (ESI, m/z) : 473 (M+H)⁺

N- (2-ヒドロキシ-5- { (R) -1-ヒドロキシ-2- [2- (4'-ヒドロキシメチルピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] エチル} フェニル) メタンスルホンアミド (化合物50)

10 MS (ESI, m/z) : 473 (M+H)⁺

N- [5- ((R) -2- {2- [4- (ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル) フェニルオキシ] エチルアミノ} -1-ヒドロキシエチル) -2-ヒドロキシフェニル] メタンスルホンアミド (化合物51)

15 MS (ESI, m/z) : 487 (M+H)⁺

N- (5- { (R) -2- [2- (3'-エトキシピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル} -2-ヒドロキシフェニル) メタンスルホンアミド (化合物52)

20 MS (ESI, m/z) : 487 (M+H)⁺

N- (5- { (R) -2- [2- (4'-エトキシピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル} -2-ヒドロキシフェニル) メタンスルホンアミド (化合物53)

25 MS (ESI, m/z) : 487 (M+H)⁺

4'- {2- [(R) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ピフェニル-3-カルボン酸メチル (化合物54)

MS (ESI, m/z) : 501 (M+H)⁺

4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } ビフェニル - 4 - カルボン

5 酸メチル (化合物 5 5)

MS (ESI, m/z) : 501 (M+H)⁺

N - (5 - { (R) - 2 - [2 - (3', 4' - ジメトキシビフェニル - 4 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル } - 2 - ヒドロキシフェニ

10 ル) メタンスルホンアミド (化合物 5 6)

MS (ESI, m/z) : 503 (M+H)⁺

N - (2 - ヒドロキシ - 5 - { (R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4' - メタンスルホニルビフェニル - 4 - イルオキシ) エチルアミノ] エチル } フェニ

15 ル) メタンスルホンアミド (化合物 5 7)

MS (ESI, m/z) : 521 (M+H)⁺

3 - (4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } ビフェニル - 3 -

20 イル) アクリル酸メチル (化合物 5 8)

MS (ESI, m/z) : 527 (M+H)⁺

N - (2 - ヒドロキシ - 5 - { (R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (3' - メタンスルホニルアミノビフェニル - 4 - イルオキシ) エチルアミノ] エチル }

25 フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 5 9)

MS (ESI, m/z) : 536 (M+H)⁺

N - (5 - { (R) - 2 - [2 - (2' - フルオロ - 3 - メトキシビフェニル - 4 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル } - 2 - ヒドロキシフ

エニル) メタンスルホンアミド (化合物 6 0)

MS (ESI, m/z) : 491 (M+H)⁺

5 N- (5- { (R) - 2- [2- (2-クロロ-4'-ヒドロキシメチルピフェ
ニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル} - 2-ヒドロ
キシフェニル) メタンスルホンアミド (化合物 6 1)

MS (ESI, m/z) : 507 (M+H)⁺

10 N- (5- { (R) - 2- [2- (3-フルオロ-4'-ヒドロキシメチルピフ
エニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル} - 2-ヒド
ロキシフェニル) メタンスルホンアミド (化合物 6 2)

MS (ESI, m/z) : 491 (M+H)⁺

15 N- (2-ヒドロキシ-5- { (R) - 1-ヒドロキシ-2- [2- (4'-ヒ
ドロキシメチル-3-メトキシピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] エ
チル} フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 6 3)

MS (ESI, m/z) : 503 (M+H)⁺

20 N- (5- { (R) - 2- [2- (3-クロロ-4'-ヒドロキシメチル-5-
メチルピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル}
- 2-ヒドロキシフェニル) メタンスルホンアミド (化合物 6 4)

MS (ESI, m/z) : 521 (M+H)⁺

25 N- (2-ヒドロキシ-5- { (R) - 1-ヒドロキシ-2- [2- (4'-ヒ
ドロキシメチル-2, 6-ジメチルピフェニル-4-イルオキシ) エチルアミ
ノ] エチル} フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 6 5)

MS (ESI, m/z) : 501 (M+H)⁺

N- (2-ヒドロキシ-5- { (R) - 1-ヒドロキシ-2- [2- (4'-ヒ

ドロキシメチル-3-メチルビフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] エチル} フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 66)

MS (ESI, m/z) : 487 (M+H)⁺

- 5 N-(2-ヒドロキシ-5-{(R)-1-ヒドロキシ-2-[2-(4'-ヒドロキシメチル-3,5-ジメチルビフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] エチル} フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 67)

MS (ESI, m/z) : 501 (M+H)⁺

- 10 N-(5-{(R)-2-[2-(3-クロロ-4'-ヒドロキシメチルビフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-ヒドロキシフェニル) メタンスルホンアミド (化合物 68)

MS (ESI, m/z) : 507 (M+H)⁺

- 15 N-(2-ヒドロキシ-5-{(R)-1-ヒドロキシ-2-[2-(4'-ヒドロキシメチル-2-メチルビフェニル-4-イルオキシ) エチルアミノ] エチル} フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 69)

MS (ESI, m/z) : 487 (M+H)⁺

- 20 2'-クロロ-4'-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-4-カルボン酸 (化合物 70)

MS (ESI, m/z) : 521 (M+H)⁺

- 25 3'-フルオロ-4'-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-4-カルボン酸 (化合物 71)

MS (ESI, m/z) : 505 (M+H)⁺

4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - 3' - メトキシビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 7 2)

MS (ESI, m/z) : 517 (M+H)⁺

5

3' - クロロ - 4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - 5' - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 7 3)

MS (ESI, m/z) : 535 (M+H)⁺

10

4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - 3' - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 7 4)

MS (ESI, m/z) : 501 (M+H)⁺

15

4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - 3' - 5' - ジメチルビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 7 5)

MS (ESI, m/z) : 515 (M+H)⁺

20

3' - クロロ - 4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - ビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 7 6)

MS (ESI, m/z) : 521 (M+H)⁺

25

4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - 2' - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 7 7)

MS (ESI, m/z) : 501 (M+H)⁺

3- (2'-クロロ-4'- {2- [(R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-4-イル) プロピオン酸 (化合物78)

5 MS (ESI, m/z) : 549 (M+H)⁺

3- (3'-フルオロ-4'- {2- [(R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-4-イル) プロピオン酸 (化合物79)

10 MS (ESI, m/z) : 533 (M+H)⁺

3- (3'-クロロ-4'- {2- [(R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} -5'-メチルビフェニル-4-イル) プロピオン酸 (化合物80)

15 MS (ESI, m/z) : 563 (M+H)⁺

3- (4'- {2- [(R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} -2', 6'-ジメチルビフェニル-4-イル) プロピオン酸 (化合物81)

20 MS (ESI, m/z) : 543 (M+H)⁺

3- (4'- {2- [(R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} -3'-メチルビフェニル-4-イル) プロピオン酸 (化合物82)

25 MS (ESI, m/z) : 529 (M+H)⁺

3- (4'- {2- [(R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} -3', 5'-ジメチルビフェニル-4-イル) プロピオン酸 (化合物83)

MS (ESI, m/z) : 543 (M+H)⁺

- 3 - (3' - クロロ - 4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } ビフェニル - 4 - イル) プロピオン酸 (化合物 8 4)

MS (ESI, m/z) : 549 (M+H)⁺

- 10 3 - (4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } - 2' - メチルビフェニル - 4 - イル) プロピオン酸 (化合物 8 5)

MS (ESI, m/z) : 529 (M+H)⁺

- 15 4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } - 2 - メトキシビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 8 6)

MS (ESI, m/z) : 517 (M+H)⁺

- 20 4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } - 3 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 8 7)

MS (ESI, m/z) : 501 (M+H)⁺

- 25 3 - フルオロ - 4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } ビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 8 8)

MS (ESI, m/z) : 505 (M+H)⁺

- 3 - クロロ - 4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } ビフェニル -

4-カルボン酸 (化合物 89)

MS (ESI, m/z) : 521 (M+H)⁺

2-クロロ-4'- { 2- [(R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ-
5 3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } ビフェニル-
4-カルボン酸 (化合物 90)

MS (ESI, m/z) : 521 (M+H)⁺

2-フルオロ-4'- { 2- [(R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ-
10 - 3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } ビフェニル-
4-カルボン酸 (化合物 91)

MS (ESI, m/z) : 505 (M+H)⁺

4'- { 2- [(R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ-3-メタンス
15 ルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } - 2, 6-ジメチルビフェ
ニル-4-カルボン酸 (化合物 92)

MS (ESI, m/z) : 515 (M+H)⁺

N- (5- { (R) - 2- [2- (3'-シアノビフェニル-4-イルオキシ)
20 エチルアミノ] - 1-ヒドロキシエチル } - 2-ヒドロキシフェニル) メタンス
ルホンアミド (化合物 93)

MS (ESI, m/z) : 468 (M+H)⁺

4'- { 2- [(R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ-3-メタンス
25 ルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ } - 3-メトキシビフェニル-
4-カルボン酸 (化合物 94)

MS (ESI, m/z) : 517 (M+H)⁺

3-エチル-4'- { 2- [(R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ-

3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-4-カルボン酸 (化合物 9 5)

MS (ESI, m/z) : 515 (M+H)⁺

- 5 4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - 3 - イソプロピルビフェニル-4-カルボン酸 (化合物 9 6)

MS (ESI, m/z) : 529 (M+H)⁺

- 10 N - [2 - ヒドロキシ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - { 2 - [4 - (ナフタレン-2-イル) フェニルオキシ] エチルアミノ} エチル) フェニル] メタンスルホンアミド (化合物 9 7)

MS (ESI, m/z) : 493 (M+H)⁺

15 実施例 8

4' - { 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - オクソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ペンゾイミダゾール-4-イルオキシ) プロピルアミノ] エトキシ} - 3', 5' - ジメチルビフェニル-4-カルボン酸 (化合物 9 8)

- 4' - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3', 5' - ジメチルビフェニル-4-カルボン酸エチル (1. 0 g) とトリエチルアミン (0. 6 7 mL) の塩化メチレン (3 0 mL) 混合液に、氷冷撹拌下、メタンスルホニルクロリド (0. 3 2 mL) を加え、室温下に 1 時間撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、4' - (2 - メタンスルホニルオキシエトキシ) - 3', 5' - ジメチルビフェニル-4-カルボン酸エチル (1. 4 6 g) を得た。

4' - (2 - メタンスルホニルオキシエトキシ) - 3', 5' - ジメチルビフェニル-4-カルボン酸エチル (0. 1 0 g) と 4 - ((R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 1, 3 - ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (

0.057 g) のエタノール (2 mL) 混合液を 80℃ にて終夜撹拌した。放冷後、反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、70℃ にて 3 時間撹拌した。放冷後の反応混合物に 2 mol/L 塩酸 (0.5 mL) を加え、析出した不溶物を濾取し、逆相分取カラムクロマトグラフィー (資

5 生堂社製 CAPCELL PAK C18 ODS, 5 μ m, 20 \times 50 mm, リニアグラジェント, 0.1% ギ酸水溶液/アセトニトリル=90/10-60/40) にて精製し、表題化合物 (0.027 g) を得た。

RT : 3.82 min.

MS (ESI, m/z) : 492 (M+H)⁺

10

実施例 9

対応するアルコールおよびアミンを用い、実施例 8 とほぼ同様にして以下の化合物を得た。

4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - オクソ - 2, 3 - ジヒドロ - 15 - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イルオキシ) プロピルアミノ] エトキシ} - 3 - イソプロピル - 3', 5' - ジメチルピフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 99)

RT : 4.55 min.

MS (ESI, m/z) : 534 (M+H)⁺

20

4' - {2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - オクソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - イルオキシ) プロピルアミノ] エトキシ} - 3 - イソプロピルピフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 100)

RT : 3.92 min.

25 MS (ESI, m/z) : 506 (M+H)⁺

4' - {2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) エチルアミノ] エトキシ} - 3 - イソプロピル - 3', 5' - ジメチルピフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 101)

RT :4.17 min.

MS(ESI, m/z) :449 (M+H)⁺

4' - {2 - [(R) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルア
5 ミノ] エトキシ} - 3 - イソプロピル - 3' , 5' - ジメチルビフェニル - 4 -
カルボン酸 (化合物 102)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1.25 (6H, d, J=6.9Hz), 2.29 (6H,
s), 2.75-2.85 (2H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 4.74 (1H,
dd, J=7.8, 4.5Hz), 7.25-7.40 (5H, m), 7.43 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J=8.2,
10 1.9Hz), 7.61 (1H, d, J=1.3Hz), 7.71 (1H, d, J=8.3Hz)

MS(ESI, m/z) : 482 (M+H)⁺

実施例 10

4' - {2 - [2 - (3 - ホルミルアミノ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ヒ
15 ドロキシエチルアミノ] エトキシ} ビフェニル - 4 - カルボン酸 (化合物 103)

4' - (2 - ヒドロキシエトキシ) ビフェニル - 4 - カルボン酸ベンジル (0
30 g) とトリエチルアミン (0.182 mL) の塩化メチレン (20 mL)
混合液に、氷冷攪拌下、メタンスルホニルクロリド (0.086 mL) を加え、
室温下に 1 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分
20 離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧
下に溶媒を留去し、4' - (2 - メタンスルホニルオキシエトキシ) ビフェニル
- 4 - カルボン酸ベンジル (0.37 g) を得た。

4' - (2 - メタンスルホニルオキシエトキシ) ビフェニル - 4 - カルボン酸
ベンジル (0.117 g) と N - [5 - (2 - アミノ - 1 - ヒドロキシエチル)
25 - 2 - ヒドロキシフェニル] ホルムアミド (0.054 g) の N, N - ジメチル
ホルムアミド (2 mL) 混合液を 80℃ にて終夜攪拌した。反応混合物に水およ
び酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 塩化メチレン / メタノール = 20 / 1

−10/1) にて精製し、4′ − {2 − [2 − (3 − ホルミルアミノ − 4 − ヒドロキシフェニル) − 2 − ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ} ビフェニル − 4 − カルボン酸ペンジル (0.016 g) を得た。

5 4′ − {2 − [2 − (3 − ホルミルアミノ − 4 − ヒドロキシフェニル) − 2 − ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ} ビフェニル − 4 − カルボン酸ペンジル (0.016 g) と10%パラジウム−炭素 (50% w e t, 0.01 g) のN, N − ジメチルホルムアミド (10 mL) 混合液を、水素雰囲気下に40分間撹拌した。触媒を濾去後、減圧下に溶媒を留去し、残留物をODSカラムクロマトグラフィー (溶媒: アセトニトリル/水 = 1/1) にて精製し、表題化合物 (0.0
10 035 g) を得た。

RT : 2.32 min.

MS (ESI, m/z) : 437 (M+H)⁺

試験例 1

15 ヒト β_3 − アドレナリン受容体アゴニスト活性の測定

試験化合物を50%ジメチルスルホキシドにて 10^{-2} Mとなるよう溶解し、さらにD-PBS(−) (Gibco − BRL: LIFE TECHNOLOGIES社製) にて 1×10^{-4} Mを最高用量とする10倍希釈系列を作成し、これを活性測定の検体とした。SK − N − MC細胞 (American Type Culture Collection社、 1×10^5 cell/mL) を100
20 μ Lずつ96ウェルプレートに入れて約24時間培養した。D-PBS 40 μ LおよびCGP − 201712 A (フナコシ、 3×10^{-6} mol/L D-PBS溶液) 20 μ Lを添加して20分間反応させた。その後、3 − イソブチル − 1 − メチルキサンチン (SIGMA、 1×10^{-2} mol/L D-PBS溶液) 20 μ Lと検体20 μ Lを添加して37℃、5% CO₂の条件下で30分間インキュベートした。細胞内
25 に蓄積したcAMP濃度はcAMP − Screen (Applied Biosystems) にて反応させ、Microplate Luminometer TR717 (Applied Biosystems) にて検出した。陽性対照であるイソプロテレノールの最大反応を100%とし、その50%の反応を与える被験化合物の濃度をEC₅₀値として算出した。またイソプロテレノールの最大反応に対する各被験化合物の最大反応の比を内活性 (I. A.) として算出した。

比較例としてWO 99/65877に記載の(R)-3'-[[2-[[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノエトキシ]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸を同様に試験した。結果を表1に示した。

5 試験例 2

ヒト β_1 -および β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト活性の測定

1. ヒト β_1 -および β_2 -アドレナリン受容体発現プラスミドベクターの作製

1) ヒト β_1 -アドレナリン受容体

GenBank/EMBLデータベースに Accession No. J03019 として登録されている

10 DNA塩基情報を基に、ヒト β_1 -アドレナリン受容体の全長を含む領域の両端を増幅した。増幅されたDNA断片をクローニング用ベクターに挿入後、大腸菌内で増幅した。クローニングされたプラスミドを蛋白質発現用ベクターpCI-neo (Promega 社製) に組み込み、プラスミドDNAを抽出精製し、下記の発現細胞の調製に用いた。

15 2) ヒト β_2 -アドレナリン受容体

GenBank/EMBLデータベースに Accession No. M15169 として登録されている塩基情報を基に、5' 末端に制限酵素認識部位を付加したプライマーを設計し、ヒト膀胱由来cDNAを鋳型としてPCRを行いクローンを得た。そのクローンを pGEM-T vector に組み込み、プラスミドとして大腸菌で増幅した後、精製を行い、挿入
20 配列の全長とその前後に渡り 310 Genetic Analyzer (ABI 社製) を用いてシーケンスを決定した。クローニングされたDNA断片はGenBank/EMBLデータベースに登録された塩基情報との相違は認められなかった。

2. ヒト β_1 -および β_2 -アドレナリン受容体発現細胞の調製

1) ヒト β_1 -アドレナリン受容体発現細胞の作成

25 10%ウシ胎仔血清(三光純薬)を含むDMEM培地(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES社製)を加え懸濁したCHO細胞 5×10^4 個あたり、前項で得られた発現用のプラスミド 320 ng をLipofectamine 2000 (Invitrogen社) を用いてトランスフェクトした。この細胞を96ウェルプレートに1ウェルあたり 5×10^4 個/100 μ L ずつ分注した。37℃、5%CO₂の条件下で24時

間培養後、測定に用いた。

2) ヒト β_2 -アドレナリン受容体発現細胞の作成

10 % ウシ胎仔血清 (三光純薬) を含む DMEM 培地 (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES 社製) を加え懸濁した CHO 細胞 5×10^4 個あたり、前項で得られた発現用のプラスミド 80 ng を Lipofectamine 2000 (Invitrogen 社) を用いてトランスフェクトした。この細胞を 96 ウェルプレートに 1 ウェルあたり 5×10^4 個 / 100 μ L ずつ分注した。37℃、5% CO₂ の条件下で 24 時間培養後、測定に用いた。

3. ヒト β_1 -および β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト活性の測定

試験化合物を 50 % ジメチルスルホキシドにて 10^{-2} M となるよう溶解し、さらに D-PBS (-) (Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES 社製) にて 2×10^{-4} M を最高用量とする 10 倍希釈系列を作成し、これを活性測定の検体とした。前項の CHO 細胞の培養液を除去し、D-PBS を用いて 1 ウェルあたり 200 μ L で 2 回洗浄した後、3-イソブチル-1-メチルキサンチン (SIGMA) 1 mM を 50 μ L ずつ加え、室温下に 5 分間静置後、検体を 50 μ L ずつ加え、37℃、5% CO₂ の条件下で 30 分間インキュベートした。細胞内に蓄積した cAMP 濃度は cAMP-Screen (Applied Biosystems) にて反応させ、Microplate Luminometer TR717 (Applied Biosystems) にて検出した。陽性対照であるイソプロテレノールの最大反応を 100 % とし、その 50 % の反応を与える被験化合物の濃度を EC₅₀ 値として算出した。またイソプロテレノールの最大反応に対する各被験化合物の最大反応の比を内活性 (I. A.) として算出した。比較例として WO 99/65877 に記載の (R)-3'-[[2-[[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノエトキシ]-1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸を同様に試験した。結果を表 1 に示した。

〔表 1〕

化合物 No.	β_3 受容体		β_2 受容体		β_1 受容体	
	EC ₅₀ 値 (nM)	I. A. (%)	EC ₅₀ 値 (nM)	I. A. (%)	EC ₅₀ 値 (nM)	I. A. (%)
9	14.2	222	200	60	1)	49
21	57.1	154	4490	61	9330	86
28	19.3	112	1)	27	1670	85
比較例 ²⁾	1)	27	1)	15	742	60

1) : 1.0×10^{-10} M から 2×10^{-4} M までの全ての濃度において内活性が50%以下を示した。

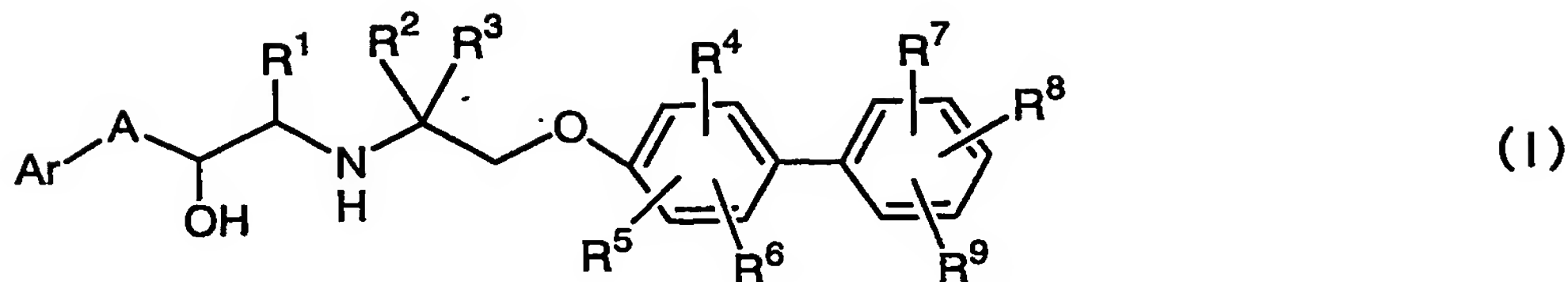
2) : (R)-3'-[[2-[[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ
5 エトキシ]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

〔産業上の利用可能性〕

本発明の一般式 (I) で表される化合物は、ヒト β_3 -アドレナリン受容体に対して強力な刺激作用を有するので肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排尿障
10 害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の治療または予防剤として好適である。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



5 [式中、

R^1 は、水素原子または低級アルキル基であり；

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子または低級アルキル基であり；

10 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり；

R^7 は、水素原子または低級アルキル基であり；

15 R^8 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、アリールオキシ基、アラールキルオキシ基、ヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、水酸基、ジ（低級アルキル）アミノ基、環状アミノ基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アシル基、低級アルキルスルファニル基、低級アルキルスルホニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基またはアラールキルオキシカルボニル基を表すか、あるいは R^7 と R^8 が一緒になって $-OCH_2O-$ 、または $-CH=CH-CH=CH-$ を形成し；

20 R^9 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、 $-COR^{10}$ 、 $-A^1-COR^{10}$ 、または $-O-A^2-COR^{10}$ であり；

R^{10} は、水酸基、低級アルコキシ基、または $-NR^{11}R^{12}$ を表し；

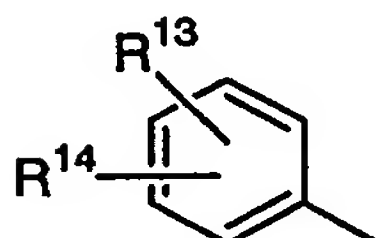
25 R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を表すか

、あるいは R^{11} および R^{12} が、それらが結合している窒素原子と一緒になって環状アミンを形成し；

A^1 は、低級アルキレン基、または低級アルケニレン基を表し；

A^2 は、低級アルキレン基を表し；

5 Ar は、式：



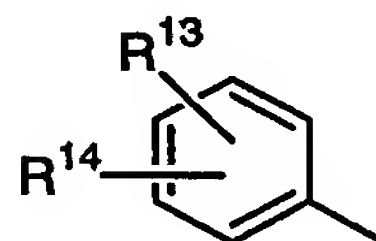
で表される基、またはヘテロアリール基を表し；

R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、低級アルキルスルホニルアミノ基または低級アシルアミノ基を表すか、あるいは R^{13} および R^{14} が隣接する場合、それらが一緒になって $-NH-C(O)-NH-$ で表される基を形成し、但し、 R^{13} および R^{14} の一方が水素原子である場合、他方は水酸基でなく；

A は、結合、 $-OCH_2-$ または $-SCH_2-$ である]

15 で表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいはそれらの薬理学的に許容される塩。

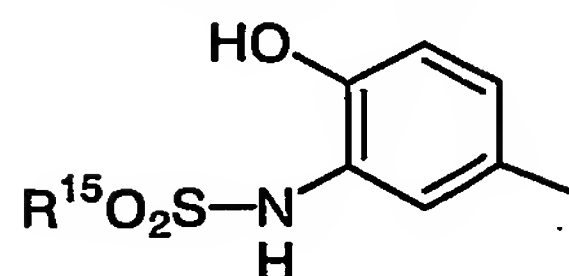
2. Ar が、式：



で表される基、またはピリジル基であり、

R^{13} および R^{14} が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキルスルホニルアミノ基または低級アシルアミノ基であるか、あるいは R^{13} および R^{14} が隣接する場合、それらが一緒になって $-NH-C(O)-NH-$ で表される基を形成する、請求項1に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

3. Arが、式：

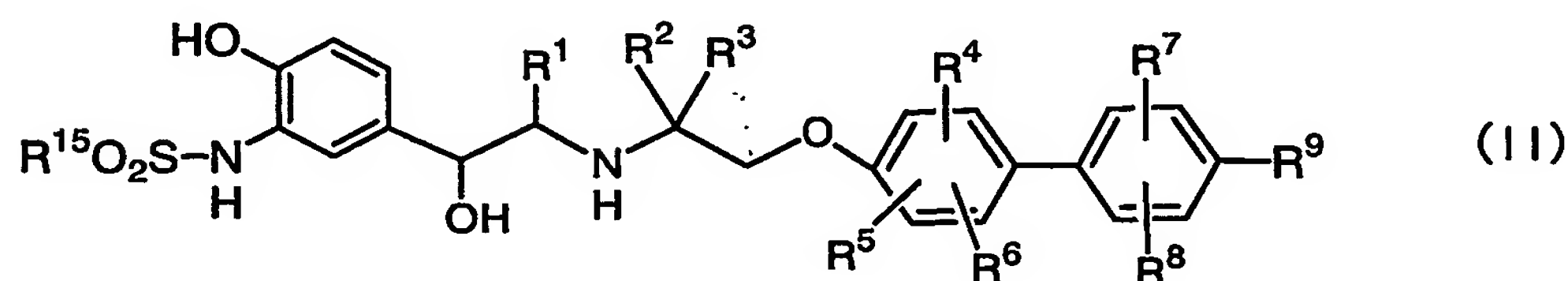


で表される基であり、ここでR¹⁵は、低級アルキル基であり、

Aが、結合である、請求項1に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

5

4. 一般式(II)：



〔式中、

R¹は、水素原子、または低級アルキル基であり；

R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子または低級アルキル基であり

10 ;

R⁴、R⁵およびR⁶は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり；

R⁷は、水素原子、または低級アルキル基であり；

15 R⁸は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、カルボキシ基、または低級アルコキシカルボニル基であり；

20 R⁹は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、-COR¹⁰、-A¹-COR¹⁰、または-O-A²-COR¹⁰を表し；

R¹⁰は、水酸基、低級アルコキシ基、または-NR¹¹R¹²を表し；

R¹¹およびR¹²は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、または低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を表すか

、あるいは R^{11} および R^{12} が、それらが結合している窒素原子と一緒になって環状アミンを形成し；

A^1 は、低級アルキレン基、または低級アルケニレン基を表し；

A^2 は、低級アルキレン基を表し；

5 R^{15} は、低級アルキル基である]

で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩。

5. R^9 が、 $-COR^{10}$ 、または $-OCH_2COR^{10}$ であり、

10 R^{10} が、水酸基または低級アルコキシ基である、請求項4に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

6. R^2 および R^3 の少なくともひとつが、水素原子である、請求項5に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

15 7. R^2 および R^3 が、水素原子である、請求項5に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

8. R^4 および R^5 が、それぞれ独立して、水素原子または低級アルキル基であり；

20 R^6 が、低級アルキル基である、請求項7に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

9. R^4 が水素原子であり；

25 R^5 および R^6 が、それぞれ独立して低級アルキル基である、請求項7に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

10. R^4 、 R^5 および R^6 が、水素原子であり；

R^8 が、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはジ（低級アルキル）アミノ基である、請求項7に記載の化合物またはその薬理学的に許容

される塩。

11. R^4 、 R^5 および R^6 が、水素原子であり；

5 R^8 が、低級アルキル基である、請求項7に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

12. 以下の化合物群：

4' - {2 - [(1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-
10 -メタンスルホニルアミノフェニル) - 1-メチルエチルアミノ] エトキシ} - 3', 5' - ジメチルピフェニル-4-カルボン酸；

4' - {2 - [(1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-
-メタンスルホニルアミノフェニル) - 1-メチルエチルアミノ] エトキシ} ピ
フェニル-4-カルボン酸；

4' - {2 - [(R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタン
15 スルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - 2', 6' - ジメチル
ピフェニル-4-カルボン酸；

(4' - {2 - [(1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-
-メタンスルホニルアミノフェニル) - 1-メチルエチルアミノ] エトキシ} -
3', 5' - ジメチルピフェニル-4-イルオキシ) 酢酸；

20 4' - {2 - [(1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-
-メタンスルホニルアミノフェニル) - 1-メチルエチルアミノ] エトキシ} -
2', 6' - ジメチルピフェニル-4-カルボン酸；

(4' - {2 - [(1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-
3-メタンスルホニルアミノフェニル) - 1-メチルエチルアミノ] エトキシ}
25 - 2', 6' - ジメチルピフェニル-4-イルオキシ) 酢酸；

4' - {2 - [(R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタン
スルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} - 2-メチルピフェニル
- 4-カルボン酸；

4' - {2 - [(R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタン

スルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-3, 4-ジカルボン酸;

3-(N, N-ジメチルアミノ)-4'-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-4-カルボン酸;

3-エトキシ-4'-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-4-カルボン酸;

4'-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ} ビフェニル-4-カルボン酸;

4'-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-オクソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-イルオキシ) プロピルアミノ] エトキシ}-3', 5'-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸; および

4'-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-オクソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-イルオキシ) プロピルアミノ] エトキシ}-3-イソプロピル-3', 5'-ジメチルビフェニル-4-カルボン酸、またはその低級アルキルエステルあるいはそれらの薬理学的に許容される塩から選択される、請求項1に記載の化合物。

20

13. 請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

14. 請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排尿障害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の治療または予防剤。

15. 請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容

される塩と、 β_3 -アドレナリン受容体作動薬以外の抗肥満薬、抗糖尿病剤、抗高脂血症用剤および排尿障害治療薬から選択される少なくとも1種とを組み合わせる医薬。

- 5 16. 肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排尿障害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の治療または予防剤を製造するための、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。
- 10 17. 肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排尿障害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の治療または予防方法であって、該方法は請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を包含する、方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015005

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C233/43, 311/08, C07D235/24, C07D317/54, A61K31/18, 31/192, 31/216, 31/235, 31/4184, 31/36, A61P1/14, 1/16, 3/04, 3/06, 3/10, 13/02, 25/24, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C233/43, 311/08, C07D235/24, C07D317/54, A61K31/18, 31/192, 31/216, 31/235, 31/4184, 31/36, A61P1/14, 1/16, 3/04, 3/06, 3/10, 13/02, 25/24, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-518374 A (Glaxo Group Ltd.), 25 June, 2002 (25.06.02), & WO 99/65877 A1 & EP 1087943 A1	1-16
A	US 6051605 A (Warner-Lambert Co.), 18 April, 2000 (18.04.00), (Family: none)	1-16
A	JP 9-249623 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 22 September, 1997 (22.09.97), & EP 882707 A1 & WO 97/25311 A1 & US 6037362 A	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 January, 2005 (11.01.05)

Date of mailing of the international search report
01 February, 2005 (01.02.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015005

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2004-72016 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 August, 2004 (26.08.04), (Family: none)	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015005

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

It pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 C07C233/43, 311/08, C07D235/24, C07D317/54, A61K31/18, 31/192, 31/216, 31/235, 31/4184, 31/36,
A61P1/14, 1/16, 3/04, 3/06, 3/10, 13/02, 25/24, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 C07C233/43, 311/08, C07D235/24, C07D317/54, A61K31/18, 31/192, 31/216, 31/235, 31/4184, 31/36,
A61P1/14, 1/16, 3/04, 3/06, 3/10, 13/02, 25/24, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-518374 A(グラクソ グループ リミテッド)2002. 06. 25 & WO 99/65877 A1 & EP 1087943 A1	1-16
A	US 6051605 A(Warner-Lambert Company)2000. 04. 18(ファミリーなし)	1-16
A	JP 9-249623 A(旭化成工業株式会社)1997. 09. 22 & EP 882707 A1 & WO 97/25311 A1 & US 6037362 A	1-16
P, A	WO 2004/72016 A1(Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.)2004. 08. 26 (ファミリーなし)	1-16

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 01. 2005

国際調査報告の発送日

01. 2. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

穴 吹 智 子

4 H

8 4 1 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。